

E. Meulengracht

Der  
chronische  
hereditäre  
hämolytische  
Ikterus



Leipzig □ □ Verlag von  
Dr. Werner Klinkhardt

9.4.  
BOSTON MEDICAL LIBRARY

PURCHASED FROM THE INCOME OF THE

SAMUEL WHEELER WYMAN

MEMORIAL FUND



150, in

22./5./22.









# Der chronische hereditäre hämolytische Ikterus (Konstitutionelle Hypersplenie).

Eine nosographische Studie

von

E. Meulengracht

Privatdozent, Kopenhagen

16 R 8



1922

Dr. Werner Klinkhardt Verlag, Leipzig



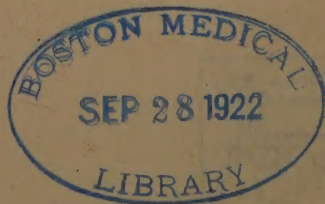
20083 Hf  
Die vorliegenden Untersuchungen waren in Wirklichkeit 1918 abgeschlossen, aber die Kriegsverhältnisse usw. haben bewirkt, daß ich erst jetzt dieses Buch herausgeben kann. Die Untersuchungen wurden während meiner Funktionszeit, vorerst als Assistent an der medizinischen Universitätsklinik in Kopenhagen (1914), dann als Assistent am pathologischen Institut des Bispebjerghospitales (1915), schließlich als Oberarzt an der medizinischen Universitätsklinik (1916—1918) ausgeführt.

Meinen beiden Chefs in diesen Stellungen, Herrn Prof. Dr. Knud Faber und Prof. Dr. V. Ellermann, sage ich hiermit meinen besten Dank für die Unterstützung, welche sie mir in allen Stadien meiner Arbeit erwiesen haben, und für die Gewährung der günstigsten Bedingungen für dieselbe.

Kopenhagen, August 1921.

E. Meulengracht.

16. H. 8.



## Vorwort.

Der eigentliche Ausgangspunkt für diese Arbeit ist ein Patient, der im Jahre 1914 auf die medizinische Abteilung der Universitätsklinik in Kopenhagen eingelegt wurde. Der Patient litt an chronischem hereditärem hämolytischem Ikterus und in seiner Familie fand sich eine Reihe von Fällen derselben Krankheit. Zufälligerweise kam ich ungefähr gleichzeitig in Verbindung mit einer anderen „Hämolytikerfamilie“ und hierdurch wurde mein Interesse für das Krankheitsbild geweckt.

Bei Durchsicht der vorliegenden Literatur wurde dieses Interesse noch mehr erhöht, und ich bekam Lust, die Krankheit zum Gegenstand eines näheren Studiums zu machen.

Ich dachte vorerst meine Studien in experimenteller Richtung anzulegen. Während dieser Arbeiten jedoch wurde ich mir darüber immer mehr klar, daß die pathologischen Zustände, zu welchen man auf diesem Wege gelangte, nur grobe Analogien des in der Natur vorkommenden Krankheitsbildes waren, und daß sie sich nur bis zu einem gewissen Grade dazu eigneten, die Verhältnisse bei demselben zu beleuchten. Da zugleich Möglichkeiten sich einstellten, um ein recht ausgiebiges klinisches Material zu beschaffen, schien es möglich, wie die Probleme im Augenblicke lagen, auf dem Wege der direkten klinischen Beobachtung und durch Vergleichung mit anderen pathologischen Zuständen des Menschen einen besseren Einblick in die Natur der Krankheit zu gewinnen.

Ich beschloß daher, meinen Studien eine andere Richtung zu geben und suchte mir vorerst ein so großes, zuverlässiges klinisches Material zu beschaffen, als dies möglich war. Es zeigte sich auch bald, daß diese Aufgabe dankbar war, indem es mir in einem Zeitraume von zirka vier Jahren gelang, gegen 50 Fälle in Dänemark aufzufinden, von denen der Hauptteil hereditärer Natur war und zehn verschiedenen Familien in verschiedenen Teilen des Landes angehörte.

Für die Beschaffung dieses großen Materiales, welches vielfach das Maß dessen übersteigt, das sonst ein Verfasser zur Verfügung hat, stehe ich vorerst in großer Dankesschuld gegenüber einer Reihe praktischer und Krankenhausärzte, welche mir mit großer Liebenswürdigkeit entgegengekommen sind und meine Aufmerksamkeit auf Patienten hinlenkten, die sicherlich oder anscheinend an der Krankheit litten. Auf das Auffinden anderer Patienten bin ich dadurch auf die Spur gekommen, daß ich in alten Krankenhausjournalen nachgeforscht habe, wo ich hie und da auf Krankheitsbilder gestoßen bin, in denen ich einen chronischen hämolytischen Ikterus wiederfinden konnte. Die Untersuchung des großen und über das ganze Land verstreuten Patientenmaterials wurde mir wesentlich durch die Ordnung des Krankenhauswesens unseres Landes erleichtert, welches die Aufnahme von Kranken des ganzen Landes im Reichshospital ermöglicht.



Ein Teil der Patienten kam auch hier zur Aufnahme. Bezüglich der Hauptanzahl der Kranken mußte ich jedoch wiederholt das Land bereisen und die Patienten dort aufsuchen, wo sie ihren Wohnsitz hatten. Auch auf diesen Fahrten habe ich von liebenswürdigen Kollegen das beste Entgegenkommen und werktätigen Beistand gefunden, teils indem sie mir gestattet haben, ihre Patienten zu untersuchen, teils indem sie mir den Weg zu ihnen geöffnet und die Untersuchung ermöglicht und auch indem sie anamnestische Daten über die Patienten und deren Angehörige geliefert haben.

Es liegt in der Natur der Sache, daß — wenn man seine Untersuchungen in der Breite anlegt, man im Einzelfalle nicht allzu tief gehen kann, wie dies sonst wünschenswert wäre. Dies konnte ich auch nicht tun, da doch meine Untersuchungen vielfach „feldmäßig“ waren, da ich auf meinen Reisen oft unter primitiven Laboratoriumsverhältnissen arbeiten und mich so gut wie ausschließlich mit dem behelfen mußte, was ich als Reagentien mit mir führen konnte. In der Regel kam es mir aber zugute, daß ich in dem zunächst liegenden Krankenhause arbeiten konnte.

Außer diesen äußeren Hindernissen sind die Untersuchungen auch auf einen großen Teil innerer gestoßen. Nur bei den wenigsten Untersuchungen waren die Patienten in Krankenhauspflege, die meisten mußten ambulant ausgeführt werden. Zuweilen erlangt man dann nicht die gewünschte Zustimmung zur Untersuchung oder man erlangt nur die Zustimmung zu einer partiellen Untersuchung, oder Kranke, welche vorerst dem Untersucher entgegenkamen, werden der Untersuchung später überdrüssig, und Aufklärungen, welche man eben gern haben möchte, sind nicht zu haben.

Diese verschiedenen Umstände tragen die Schuld, daß bei einem Teil der Patienten nur zufällige und oberflächliche Untersuchungen vorkommen, die nicht geeignet sind, in mein Material aufgenommen zu werden, welches danach aus 34 von mir persönlich genau untersuchten und in der Regel wiederholt und verschiedenemal untersuchten Fällen, hiervon 12 operierten, besteht.

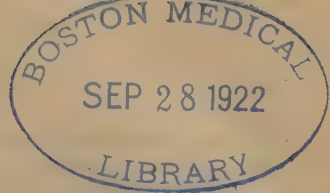
Diese meine persönlichen Untersuchungen liegen der nachfolgenden breiteren monographischen Darstellung der Krankheit zugrunde, eine Darstellung, die ich in Hinblick auf die praktische Bedeutung der Kenntnis dieser Krankheit möglichst leicht lesbar und übersichtlich zu machen mich bestrebt habe.



# Inhaltsverzeichnis.

|  | Seite |
|--|-------|
| Vorwort . . . . .  | V     |
| Historische Übersicht . . . . .  | 1     |
| <b>Der chronische hereditäre hämolytische Ikterus.</b>                     |       |
| Einleitende Bemerkungen . . . . .  | 7     |
| A. Sichere hereditäre Fälle . . . . .                                      | 7     |
| Kapitel I. Hämoglobinmenge und Zahl der roten Blutkörperchen . . . . .     | 8     |
| Kapitel II. Veränderungen im Trockenpräparate . . . . .                    | 13    |
| Kapitel III. Vitalfarbige Substanzen in den roten Blutkörperchen . . . . . | 15    |
| Kapitel IV. Die Mikrozytose . . . . .                                      | 21    |
| Kapitel V. Die Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen . . . . .    | 29    |
| Kapitel VI. Die weißen Blutkörperchen . . . . .                            | 59    |
| Kapitel VII. Ikterus . . . . .   | 62    |
| Kapitel VIII. Milztumor . . . . .  | 79    |
| Kapitel IX. Pathologische Anatomie . . . . .                               | 81    |
| Kapitel X. Komplikationen . . . . .  | 92    |
| Kapitel XI. Die Erblichkeit . . . . .                                      | 95    |
| Kapitel XII. Verlauf und Prognose . . . . .                                | 106   |
| Kapitel XIII. Die operative Behandlung . . . . .                           | 111   |
| Kapitel XIV. Zusammenfassende Erwägungen über die Pathogenese . . . . .    | 125   |
| Kapitel XV. Die Ätiologie . . . . .  | 141   |
| B. Isolierte Fälle . . . . .   | 145   |
| <b>Anhang: Erworbener hämolytischer Ikterus</b> . . . . .                  | 149   |
| Zufügung . . . . .   | 152   |
| <b>Krankengeschichten:</b>   |       |
| I. Sichere hereditäre Fälle . . . . .                                      | 153   |
| A. Nicht operierte Fälle . . . . .   | 153   |
| B. Operierte Fälle . . . . .   | 175   |
| II. Isolierte Fälle . . . . .  | 189   |
| A. Nicht operierte Fälle . . . . .   | 189   |
| B. Operierte Fälle . . . . .   | 193   |
| III. Fälle von erworbenem hämolytischen Ikterus . . . . .                  | 204   |
| Literaturverzeichnis . . . . .   | 217   |





## Historische Übersicht.

Die Priorität dieses in den folgenden Auseinandersetzungen behandelten Krankheitsbildes wird allgemein Minkowski zugeschrieben. Es geschieht dies mit vollem Rechte insofern, als er der erste war, welcher in Erkenntnis dessen, daß es sich um eine neue nosologische Einheit handelte, den Krankheitsbegriff auf der Grundlage einer Reihe von ihm selbst beobachteter Fälle aufgestellt hat. Man muß jedoch hervorheben, daß entsprechende Fälle schon bekannt und von englischen Verfassern bereits vor einer Reihe von Jahren beschrieben wurden.

Minkowskis kurzgefaßte Beschreibung der Krankheit (Kongreß für innere Medizin, Wiesbaden 1900) stützte sich auf acht Fälle innerhalb derselben Familie in drei Generationen. Bei den betreffenden Personen wurde eine große Milzgeschwulst und eine ikterische Verfärbung der Haut und Skleren festgestellt, die Stühle waren dunkel gefärbt, der Urin enthielt Urobilin, aber nicht eigentliche Gallenfarbstoffe. Die Krankheit war erblich und schien seit der Geburt zu bestehen. Sie belästigte die Kranken nur wenig, da sie die Krankheit während ihres ganzen Lebens ertrugen und ein hohes Alter erreicht haben.

Einer der Patienten starb an einer interkurrenten Krankheit. Bei der Sektion fanden sich die wichtigsten Veränderungen an die Milz geknüpft, da es sich erwies, daß die Vergrößerung des Organes auf einer mächtigen Hyperämie und Hyperplasie der Pulpa beruht. Leber und Gallenblase waren dagegen normal. Außerdem fand man eine starke, hauptsächlich in der Niere lokalisierte Anhäufung von eisenhaltigem Pigment im Gewebe.

Minkowski beschrieb seine Fälle unter der Bezeichnung „Eine hereditäre unter dem Bilde eines chronischen Ikterus mit Urobilinurie, Splenomegalie und Nierensiderosis verlaufende Affektion“ und er faßt seine Beschreibung folgendermaßen zusammen: „Es handelt sich vielmehr um eine ganz eigentümliche angeborene Affektion, die unter dem Bilde eines lebenslänglichen Ikterus mit andauernder Urobilinurie, Milzhyperplasie und Siderosis der Nieren einhergeht, evident auf einer hereditären Anlage beruht und die Lebensdauer nicht zu verkürzen scheint. Alles scheint darauf hinzudeuten, daß dieser Affektion eine besondere Anomalie in dem Umsetze des Blutpigmentes — vielleicht als Folge einer primären Veränderung in der Milz — zugrunde liegt.“

Hiermit ist der Krankheitsbegriff festgelegt. Die Krankheit ist hier klar aufgefaßt, aber ihre erste Beschreibung ist dies, wie schon bemerkt wurde, nicht. Schon in seiner „Diseases of the liver“ (1885) beschreibt Murchison zwei Brüder, in deren Krankheitsgeschichten man später das von Minkowski aufgestellte und von anderen mehr ausgearbeitete



Krankheitsbild<sup>1)</sup> wiedererkannt hat. Eine ausführliche und ausgezeichnete Beschreibung liegt von Wilson vom Jahre 1890 vor, der unter dem Namen „Some cases showing hereditary enlargement of the spleen“ eine Familie beschrieben hat, in welcher in drei Generationen sich sechs Mitglieder fanden mit dem entsprechenden Krankheitsbilde. Die Beschreibung ist noch heute klassisch und enthält ein gutes und anschauliches Bild der Krankheit, ihren Verlauf und Komplikationen, und ein späterer Leser kann über die Diagnose dieser Fälle nicht im Zweifel sein. Die Beschreibung hat einen Vorzug vor der von Minkowski, da hier auf die stets vorhandene Anämie Gewicht gelegt wird. Über die Ätiologie und Pathogenese spricht sich Wilson nicht aus: „As to the nature of the morbid condition present, I must confess to being quite in the dark.“ Finlayson (1899) beschreibt ähnliche Fälle und faßte sie auf als ein familiäres Auftreten von Hanots Cirrhose.

Diese Beschreibungen stammen noch aus einer Zeit vor Minkowski, und es ist daher nicht berechtigt, wenn man so einseitig, wie dies oft geschieht, diesem die ganze Ehre der Priorität zuschreibt.

Inzwischen wird angeführt, daß die Krankheit früher auch von französischer Seite beschrieben wurde. Man bezieht sich hierbei auf die von Hayem im Jahre 1898 unter dem Namen „Ictère infectieux chronique splénomégale“ beschriebenen Fälle. Ein späterer Leser wird leicht erkennen, daß diese Fälle verschiedenen Krankheitsgruppen angehören und nur durch einige gemeinsame Symptome miteinander verknüpft sind. Es besteht deshalb kein Grund, diese Fälle herbeizuziehen, selbst dann, wenn unter den Krankengeschichten sich zwei vorfinden, wo, was spätere Untersucher (Hayem, Vaquez und Giroux) bestätigen konnten, es sich um Patienten mit chronischem hereditärem hämolytischem Ikterus gehandelt hat.

Aus den Jahren unmittelbar nach 1900 findet sich eine Reihe verschiedener Beobachtungen der Krankheit, in Frankreich u. a. von Gilbert und Castaigne, Lereboullet, Lortat-Jacob und Sabaréanu, in England namentlich von Barlow und Shaw, in Deutschland von Senator und von v. Krannhals, Pick (dessen Fälle jedoch zweifelhaft sind), Claus und Kalberlah u. m.

Die Anschauungen über die Krankheit waren noch ziemlich unklar, was aus den verschiedenen Benennungen hervorgeht: „Un cas d'ictère familial“, „Des ictères acholuriques simples“, „La cholémie simple familiale“, „Ictère chronique familiale avec splénomégalie“ usw., wozu jedoch bemerkt werden muß, daß hier augenscheinlich verschiedenartige pathologische Zustände vermischt sind. Weiterhin: „Inheritance of recurrent attack of jaundice and of abdominal crises with hepatosplenomegaly“ (Barlow und Shaw) oder „Über hereditären Ikterus“ (Pick), „Über congenitalen Ikterus mit chronischem Milztumor“ (v. Krannhals), „Über chronischen Ikterus“ (Claus und Kalberlah) usw.

---

<sup>1)</sup> Hutchison und Panton haben später die Familie der betreffenden Patienten untersucht und hierbei typische Fälle chronischen hereditären hämolytischen Ikterus gefunden.

das Krankheitsbild ernstliches Interesse geweckt. Chauffard untersuchte drei Fälle der Krankheit (zwei hereditäre und einen isolierten) und wies bei diesen ein Symptom nach, welches mehr als andere dazu beitrug, den Krankheitsbegriff abzugrenzen und den Weg zum Verständnis davon zu bahnen, daß die Krankheit als Blutkrankheit aufzufassen und nicht, wie man dies bisher zu tun geneigt war, in die Pathologie der Leber einzu-reihen sei.

Außer einer leichten Anämie bewies Chauffard bei der von Ham-burger angegebenen osmotischen Resistenzprobe, daß die roten Blut-körperchen bei den von der Krankheit angegriffenen Personen eine herab-gesetzte Resistenz bei der Hämolyse mit hypotonischen NaCl-Lösungen zeigten, indem die Blutkörperchen bei weit höherer NaCl-Konzentration hämolysierten, als dies normalerweise der Fall war. Chauffard schrieb deshalb den Blutkörperchen eine abnorme „fragilité globulaire“ zu und setzte dies in Verbindung mit einer gleichzeitig vorgefundenen Mikrocytose. Dieser Befund war um so auffallender, als es eine bekannte Tatsache war, daß man sonst beim Ikterus das entgegengesetzte Verhalten feststellt, erhöhte osmotische Resistenz und vermehrten Durchschnittsdurchmesser der roten Blutkörperchen. Chauffard faßte daher die Krankheit als eine Blutkrankheit auf, deren Ursache in einer erblichen und angeborenen Ab-normität der roten Blutkörperchen zu suchen war, die sich durch Fragi-lität und Mikrozytose äußerte. Diese weniger resistenten roten Blutkörperchen verfielen leichter der Destruktion im Organismus, der Blutzerfall wurde abnorm groß, deshalb hypertrophierte die Milz und deshalb entstand der Ikterus: „Ce que nous pouvons affirmer dès maintenant, c'est que les ictères congénitaux, tels que les a décrits M. Minkowski, tels que nous venons les observer sont des ictères hémolytiques. Ce qui est congénital chez ces sujets, et souvent héréditaire et familial, c'est la fragi-lité globulaire et leur vraie place nosologique n'est pas dans la pathologie hépatique ni biliaire, car leur ictère n'est que la manifestation seconde d'un état spénique et hématique, dont il depend.“

Hierdurch und durch den Erweis von Chauffard und Fiessinger von Anzeichen einer erhöhten Tätigkeit seitens des Knochenmarkes (héma-tjes granuleuses, Normoblasten usw.) hatte das Krankheitsbild in seinen Haupt-zügen seine Feststellung erlangt, und die Krankheit wurde als chronischer hereditärer hämolytischer Ikterus bezeichnet. Die Bedeutung, welche Chauffard seinem Befunde bei den roten Blutkörperchen zugeschrieben hat, war vielleicht übertrieben und seine Behauptung, die Fragilität sei die eigentliche angeborene und hereditäre Ursache der Krankheit, war vielleicht problematisch, aber seine Untersuchungen waren doch so grundlegend, daß es kein Unrecht ist, wenn die Krankheit zuweilen als Minkowski-Chauffardsche Krankheit bezeichnet wird.

Seither ist die Kasuistik immer stärker angewachsen, so daß in der Literatur nunmehr mehrere hundert wohluntersuchte Fälle vorliegen und seither sind die Studien und Versuche, der Natur der Krankheit näher-zukommen, mit großem Eifer betrieben worden. Der Hauptanteil dieser oft aufklärenden und ausgezeichneten Arbeiten wird in der nachfolgenden

Schilderung der Krankheit hervorgehoben, und sie sollen auch jetzt nicht verzeichnet werden. Nur einige der Hauptpunkte in der späteren Geschichte der Krankheit seien kurz geschildert.

Hierzu gehört der Nachweis, daß neben den hereditären Fällen es Fälle gibt, welche dasselbe klinische Bild darbieten, anscheinend angeboren sind, aber isoliert, sporadisch auftreten ohne nachweisbaren hereditären Charakter. Bettman (1900) und Widal und Ravaut (1902) haben Fälle mitgeteilt, welche zumeist als die ersten beschriebenen Fälle dieser Art bezeichnet werden und die möglicherweise auch hierzu gehören, aber es liegt in der Natur der Sache, daß es bei diesen Fällen, in denen eines der Hauptkriterien der Diagnose, nämlich das nachweisbare hereditäre Moment fehlt, schwierig sein wird, sie von anderen Krankheitsgruppen mit ähnlichem Krankheitsbild zu trennen, zumal zu einer Zeit, die weit vor dem Nachweis der für die Diagnose wichtigsten Symptome durch Chauffard liegt. Dieser war es auch, der die ersten sicheren Fälle dieser Art beschreibt, und seither liegen zahlreiche hierher gehörende Beobachtungen vor.

Außer diesen hereditären und isolierten, aber anscheinend angeborenen Fällen, welche als zur selben Symptomeneinheit gehörend aufgefaßt werden (Typ Minkowski-Chauffard), wurden inzwischen kurz nach den Untersuchungen von Chauffard Fälle von französischer Seite beschrieben, wo ein anscheinend ganz analoges Symptomenbild in erworbener Form vorkam. Die Fälle wurden benannt als erworbener hämolytischer Ikterus (Typ Hayem-Widal). Namentlich Widal und seine Schüler Abrami und Brulé haben auf solche Fälle hingewiesen und die Anschauung vertreten, daß sie den isolierten und hereditären Fällen zur Seite gestellt werden sollten, speziell da sie das charakteristische Symptom der Resistenzherabsetzung mit ihnen gemeinsam besaßen. Bei den betreffenden Patienten fand man Milztumor, Ikterus, der augenscheinlich hämolytischer Natur war, Zeichen vermehrten Blutzerfalles und erhöhter Knochenmarksgeneration. Das Krankheitsbild fand sich zumeist bei Frauen, tritt in späterem Alter auf und war weit weniger einheitlich als in den hereditären und isolierten Fällen. Eine Reihe von Fällen scheinen auch auf bekannten ätiologischen Faktoren zu beruhen (Malaria, Syphilis usw.), und diese wurden als sekundäre bezeichnet, für andere blieb die Ätiologie ganz und gar unbekannt, „primäre“ oder „kryptogenetische“ Fälle.

Seither wurden eine lange Reihe Fälle von „erworbenem hämolytischem Ikterus“ beschrieben. Es ist aber bei späterer Beurteilung nicht schwierig zu erkennen, daß unter dieser Rubrik ein Teil höchst verschiedener Krankheitseinheiten gesammelt ist, und daß dies daher kam, daß man durch die übertriebene Bedeutung, welche man dem Symptom der Resistenzherabsetzung beilegte, alle pathologischen Zustände, wo sich das Symptom vorfand, kritiklos in die gleiche Klasse einreichte. Es ist dies die Begeisterung für ein neues Symptom, die zu weit geführt hat, und es ist wichtig, diese Entwicklung zu kennen, um sich nicht von den vielen als hämolytischer Ikterus bezeichneten Fällen verwirren zu lassen, die zum Schaden der klaren Abgrenzung der Krankheitseinheiten in der Literatur veröffentlicht erscheinen.



Eine neue Ära in der Geschichte der Krankheit wurde durch die operative Behandlung eingeleitet, die Splenektomie. Eine solche Behandlung der Krankheit wurde wohl früher in einzelnen Fällen mit ungewisser Diagnose oder mit starken lokalen Symptomen durchgeführt, aber als zielbewußte kausale Therapie gehört sie den letzten acht bis neun Jahren an. Banti und Eppinger sind ihre Urheber, da sie fast gleichzeitig (1912 bis 1913) ihre operierten Fälle publizierten.

Die Splenektomie wurde ausgeführt in der Anschauung, die sich allmählich durchgesetzt hatte, daß die Ursache der Krankheit nicht so sehr in einer primären Anomalie der Blutkörperchen zu suchen sei, sondern eher in der Milz liege und es sich um eine Hypersplenie handle, die — sei sie nun primär oder sekundär — logischerweise nur durch die Entfernung des Organes geheilt werden könnte. Die glänzenden Resultate, welche diese Behandlung aufgewiesen hat, haben dazu beigetragen, das Interesse für die Krankheit zu wecken, und haben eine reichhaltige Literatur operierter Fälle hervorgerufen. Es liegen nun Mitteilungen über zahlreiche (wohl über 100) operierte Fälle vor, wovon jedoch in einem Teile die Diagnose zweifelhaft erscheint. Aber diese Entwicklung hat dazu beigetragen, die Natur der Krankheit darzulegen, die unklaren Punkte in ihrer Pathogenese zu klären, und namentlich die Erfolge der operativen Behandlung, die sichtliche Hemmung oder gar vollständige Aufhebung der Symptome, mußte die Frage über die Rolle der Milz neuerdings in den Vordergrund bringen.



# Der chronische hereditäre hämolytische Ikterus.

## A. Sichere hereditäre Fälle.

### Einleitende Bemerkungen.

Die vorliegenden Veröffentlichungen über den chronischen hämolytischen Ikterus machen bei ihrer Durchsicht einen unsicheren, oft ganz verwirrenden Eindruck bezüglich der Symptomatologie der Erkrankung. Eine entsprechende Unsicherheit findet man auch bei den verschiedenen Deutungen der Ätiologie und Pathogenese der Krankheit, die u. a. ihren Ausdruck findet in der ständig variierten Benennung derselben.

Man kann leicht ersehen, daß die Ursachen dieser Unsicherheiten jedenfalls teilweise in einer mangelhaften Begrenzung des Krankheitsbegriffes liegen, indem das, was früher beschrieben wurde und noch stets unter dem Namen eines chronischen hämolytischen Ikterus beschrieben wird, ganz verschiedene Krankheitsbegriffe umfaßt. Dies beruht auf einem nicht immer genügend klaren Verständnis, daß ein hyperhämolytisches, oder wenn man es so nennen will, ein hypersplenisches Syndrom, das bei dem chronischen hereditären hämolytischen Ikterus die Krankheit selbst zu sein scheint, unter anderen Verhältnissen mehr symptomatisch und auf einer ganz verschiedenen ätiologischen Basis auftreten kann. Es ist klar, daß zwischen diesen ätiologisch verschiedenartigen Krankheiten die größte Gleichheit herrscht, aber es ist ebenso klar, daß sich von ihnen ein selbstständiges, wohl charakterisiertes Krankheitsbild abscheidet, in welchem sich das Syndrom in seiner reinsten und ausgesprochensten Form zeigt.

Diese Krankheit ist es, für welche der Name chronisch hämolytischer Ikterus ursprünglich in Anwendung gebracht worden ist, oft unter Zufügung der Beiworte hereditär oder familiär, um einen bestimmten Charakter der Krankheit hervorzuheben, der mehr als alle anderen Symptome dazu dient, sie von anderen Krankheiten abzuscheiden, und diese Krankheit zu beleuchten und zu definieren bildet die Aufgabe, die ich mir gestellt habe.

Um eine arge Verwirrung zu vermeiden, ist die erste Forderung, daß die Fälle, welche die Grundlage der Beschreibung bilden, in der Diagnose sichergestellt sind und der Krankheitsgruppe angehören. Dieses Prinzip habe ich meiner Darstellung zugrunde gelegt, indem ich in mein Material, auf welches ich die Symptomatologie aufgebaut habe, nur solche Fälle aufgenommen habe, bei denen das hereditäre Auftreten der Krankheit ein sicheres Kriterium der richtigen Diagnose bildet. Es sind im ganzen 24 Fälle. Die sieben Fälle, in denen die Krankheit isoliert war, sind nicht aufgenommen, selbst wenn sie sonst (s. Kap. XV und den Abschnitt über die isolierten Fälle) anscheinend von der gleichen Art waren wie die hereditären Fälle.



Tabelle 1.

Hämoglobin, Anzahl der roten Blutkörperchen, Index, vitalfarbig  
24 Patienten mit chronische

| Pt. Nr.          | Ge-<br>schlecht | Alter | Datum      | Hb. | Rote Blut-<br>körperchen | Index, | Vitalfarbige rote<br>Blutkörperchen |
|------------------|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------|--------|-------------------------------------|
| 1                | ♂               | 49    | — 1914     | 70  | 4 040 000                | 0,9    | —                                   |
| 2                | ♀               | 51    | 8/5—1916   | 66  | 3 010 000                | 1,1    | 1—2 %                               |
| 3                | ♀               | 24    | 1/5—1916   | 41  | 2 280 000                | 0,9    | einige                              |
| 4                | ♀               | 14    | — 1913     | 66  | 2 900 000                | 1,1    | —                                   |
| 5                | ♀               | 17    | 24/6—1917  | 55  | 3 400 000                | 0,8    | 5—10 %                              |
| 6                | ♀               | 8     | — 1913     | 55  | 2 500 000                | 1,1    | —                                   |
| 7                | ♀               | 7     | 29/5—1917  | 68  | —                        | —      | ca. 30 %                            |
| 8                | ♀               | 2     | 29/5—1917  | 71  | —                        | —      | 1—2 %                               |
| 9                | ♀               | 3     | 20/5—1916  | 66  | 4 200 000                | 0,8    | ziemlich zahlreich                  |
| 10               | ♀               | 52    | 4/9—1916   | 81  | 3 990 000                | 1,01   | ziemlich zahlreich                  |
| 11               | ♀               | 27    | — 1916     | 61  | 3 100 000                | 1,0    | ziemlich zahlreich                  |
| 12               | ♀               | 54    | 6/5—1917   | 85  | 4 270 000                | 1,0    | ca. 3 %                             |
| 13               | ♀               | 25    | — 1917     | 77  | 3 210 000                | 1,2    | 2—3 %                               |
| 14               | ♀               | 35    | 20/7—1917  | 85  | 4 270 000                | 1,0    | 10 %                                |
| 15               | ♀               | 3     | 20/7—1917  | 95  | 4 750 000                | 1,0    | 2—4 %                               |
| 16               | ♀               | 49    | 10/5—1917  | 79  | 3 435 000                | 1,16   | 3—5 %                               |
| 17               | ♀               | 23    | 10/5—1917  | 77  | 3 350 000                | 1,15   | ca. 8 %                             |
| 18               | ♀               | 36    | 6/2—1918   | 100 | 5 210 000                | 0,96   | 1—2 %                               |
| 19               | ♀               | 3     | 30/1—1917  | 78  | 3 690 000                | 1,06   | ziemlich zahlreich                  |
| 20 <sup>1)</sup> | ♀               | 48    | 23/11—1916 | 79  | 3 870 000                | —      | ziemlich zahlreich                  |
| 21 <sup>1)</sup> | ♀               | 44    | 23/11—1916 | 68  | 3 930 000                | 0,86   | ziemlich zahlreich                  |
| 22 <sup>1)</sup> | ♀               | 24    | 24/5—1917  | 68  | 3 420 000                | 1,0    | ca. 10 %                            |
| 23 <sup>1)</sup> | ♀               | 11    | 6/9—1916   | 46  | 2 350 000                | 0,99   | zahlreich                           |
| 24 <sup>1)</sup> | ♀               | 11    | 10/11—1916 | 58  | 3 110 000                | 0,94   | zahlreich                           |
|                  | ♀               | 9     | 6/9—1916   | 36  | 2 120 000                | 0,8    | zahlreich                           |
|                  | ♀               | 9     | 10/11—1916 | 55  | 2 400 000                | 1,1    | ca. 4 %                             |
|                  | ♀               | 26    | 23/7—1917  | 70  | 3 650 000                | 0,96   | ca. 5 %                             |
|                  | ♀               | 32    | 14/8—1917  | 60  | 3 420 000                | 0,88   | 5—10 %                              |

<sup>1)</sup> Sowohl in dieser wie in den folgenden Tabellen über die Symptomatologie bezeichnet

Nur durch einen solchen Vorgang kann man hoffen, in symptomatischer, pathogenetischer, ätiologischer und sonstiger Hinsicht die Krankheit bis auf den Grund zu erforschen und sie von anderen ähnlichen Symptomen zu unterscheiden. Ist dies geschehen, dann kann es zur Aufgabe werden zu untersuchen, wie die isolierten und die als „erworbener hämolytischer Ikterus“ beschriebenen Fälle zu klassifizieren sind.

## Kapitel I.

### Hämoglobinmenge und Zahl der roten Blutkörperchen.

In der Beschreibung der Krankheit von Wilson wird von der begleitenden Anämie gesprochen. Die folgenden Mitteilungen u. a. die von Minkowski, legen diesem Symptom kein besonderes Interesse bei und Chauffard war der erste, welcher die Krankheit als eine Blutkrankheit klassifiziert hat, auch der die Studien über deren Hämatologie mit derjenigen Aufmerksamkeit betrieben hat, welche sie verdient.

# Blutkörperchen, Veränderungen im Trockenpräparat bei ereditären hämolytischen Ikterus.

| sozytose | Polykromasie | Normoblasten  | Jollykörper | Cabotsche Ringe | Punktierte rote Blutkörperchen |
|----------|--------------|---------------|-------------|-----------------|--------------------------------|
| leicht   | keine        | einzelne      | keine       | keine           | keine                          |
| leicht   | leicht       | einzelne      | keine       | keine           | keine                          |
| stark    | leicht       | keine         | keine       | keine           | keine                          |
| stark    | leicht       | einzelne      | keine       | einige          | einige                         |
| einige   | leicht       | einzelne      | keine       | keine           | keine                          |
| leicht   | leicht       | ein einzelner | einzelne    | keine           | keine                          |
| leicht   | keine        | keine         | keine       | keine           | keine                          |
| leicht   | keine        | ein einzelner | keine       | keine           | ein einzelner                  |
| einige   | leicht       | einzelne      | keine       | keine           | keine                          |
| leicht   | keine        | keine         | keine       | keine           | keine                          |
| keine    | keine        | keine         | keine       | keine           | keine                          |
| leicht   | leicht       | keine         | keine       | keine           | keine                          |
| leicht   | leicht       | keine         | keine       | keine           | keine                          |
| keine    | keine        | keine         | keine       | keine           | keine                          |
| leicht   | keine        | keine         | keine       | keine           | keine                          |
| leicht   | leicht       | keine         | keine       | keine           | keine                          |
| leicht   | einige       | keine         | keine       | keine           | keine                          |
| keine    | keine        | ein einzelner | keine       | keine           | keine                          |
| stark    | leicht       | ein einzelner | keine       | keine           | keine                          |
| stark    | einige       | ein einzelner | keine       | keine           | keine                          |
| leicht   | keine        | ein einzelner | keine       | keine           | keine                          |
| leicht   | keine        | ein einzelner | keine       | keine           | keine                          |
| leicht   | einige       | einige        | keine       | keine           | keine                          |
| leicht   | einige       | einige        | keine       | keine           | keine                          |
| leicht   | leicht       | keine         | einzelne    | einige          | einige                         |
| einige   | einige       | ein einzelner | keine       | einige          | einzelne                       |

Angaben über die letzten 5 Patienten den Zustand vor der Splenektomie.

In allen späteren Mitteilungen wird dann der hämatologische Befund ausführlich mitgeteilt, und man findet immer wieder eine Anämie stärkeren oder leichteren Grades von einem bestimmten und eigenartigen Typus. Wenn dies zuweilen nicht zu stimmen scheint, beruht dies sichtlich darauf, daß Krankheitsfälle verschiedener Art mit echten Fällen vermischt sind.

Ich werde in den folgenden Kapiteln vorerst meine eigenen Fälle besprechen und danach meine Beobachtungen mit denen anderer Forscher vergleichen und ergänzen. Dies geschieht nicht, um meine eigenen Untersuchungen auf Kosten der anderen in den Vordergrund zu stellen, sondern um eine Beschreibung der Symptome auf einer sicheren Basis geben zu können, damit nicht in das Material, welches man benützt, Fälle von möglicherweise ganz heterogener Natur eingereiht werden.

Technik. Zur Hämoglobinbestimmung wurde stets das Autenrieth-Königsbergersche Hämoglobinometer verwendet, standardisiert zu Beginn und Abschluß meiner Untersuchungen (100 % Hb. = 18,5 % O<sub>2</sub>). Abgelesen wurde nach Verlauf von zehn Minuten. Hierbei ist ein Durchschnittsfehler bei einem Standardblut von

ca. 1 %. (Die Untersuchungen bei Patienten ergeben jedoch bekanntlich einen größeren Fehler, weil man die Einartigkeit in dem Verhalten zwischen Blutkörperchen und Serum in den verschiedenen Blutropfen nicht beherrscht. Der Hauptfehler liegt hier in der mangelhaften Hyperämisierung des Ohres.) Gezählt wurden die roten Blutkörperchen nach dem System von Ellermann mit getrennten Pipetten und Mischungsgefäß und die Flüssigkeit von Hayem in der Modifikation von Gustav Jörgensen.

Aus der Tabelle I gehen die Resultate meiner Untersuchungen hervor. Es sind hier nur die Bestimmungen aufgenommen, welche ich selbst gemacht habe. Manche von den Patienten wurden früher von anderen Ärzten untersucht, was in den Krankengeschichten (siehe dort) verzeichnet ist. Man ersieht, daß es sich in der Regel um leichtere oder mittelschwere Grade der Anämie handelt, da der Hämoglobinwert in der Regel zwischen 60 und 80 % liegt. Zuweilen findet man höhere Grade bis zu 32 % herab (Fall 22), zuweilen aber viel geringere mit Werten bis zu 90 %, zuweilen 100 % (Fall 16). Die Herabminderung der Anzahl der roten Blutkörperchen geht ziemlich parallel mit der Herabsetzung der Hämoglobinwerte, derart, daß die Zahl oft zwischen 3 und 4 Millionen liegt, woraus folgt, daß sich auch der Index in der Nähe von 1 bewegt. Eine gewisse Tendenz zu etwas niedrigeren Indexwerten besteht sicherlich, was, wie ich zu beurteilen glaube, damit zusammenhängt, daß in Perioden, zu welchen Remissionen im Grade der Anämie sich einstellen, der Hämoglobinwert langsamer ansteigt als die Zahl der roten Blutkörperchen, ein Gesetz, das sich bei den meisten Anämischen wiederfindet. Einen wirklich niedrigen oder hohen Index, wie man ihn bei Chlorosen oder perniziösen Anämien vorfindet, konnte ich nie feststellen.

In Fällen, in denen wiederholte Blutuntersuchungen gemacht worden sind, haben die Werte recht oft variiert. Aber ebenso oft waren die Werte auffallend konstant, und der allgemeine Eindruck ist wohl der, daß die Werte sich doch recht konstant halten. Doch fehlt in meinem Materiale in diesem Punkte etwas, da ich nicht Gelegenheit hatte, plötzliche und starke Schwankungen im Grade der Anämie zu beobachten und diese zu verfolgen, selbst dort, wo sie ohne jeden Zweifel bei einem Teile meiner Patienten vorgekommen sind. So finden wir in Beobachtung 21 und 22 genaue Angaben über das Auftreten solcher Schwankungen, und der Arzt konnte plötzliche Verschlimmerung des Grades der Anämie mit folgender langsamer Besserung feststellen. Solche Schwankungen und deren mögliche Ursachen sollen später Gegenstand ausführlicher Besprechung werden.

Je nach dem Grade der Anämie sind auch subjektiv anämische Symptome mehr oder minder stark hervorgetreten. Am häufigsten in Form von Kurzatmigkeit und Herzklopfen bei Anstrengungen, aber auch andere Klagen der Patienten, z. B. Schläffheit, Müdigkeit, Unlust zur Arbeit, Leistungsunfähigkeit u. a., sind wohl von der Anämie abhängig. Ein mehr oder minder anämisches Aussehen, anämische Geräusche über dem Herzen und eine leichte Tendenz zu Ödemen bei den stärker anämischen Patienten war der objektive Ausdruck der Anämie.

Inwieweit stimmen diese Resultate mit denen anderer? Solange man sich an die sicheren hereditären Fälle hält, stimmt es recht gut, aber dann



hört diese Übereinstimmung auf. Ich halte mich vorerst an die erste Gruppe und will als Ergänzung meiner eigenen Beobachtungen diejenigen anderer Autoren hervorheben. Es zeigt sich, daß eine mäßige Anämie mit einem Index von 1 bei den meisten verzeichnet ist. Einige Beobachter teilen doch weit stärkere Grade der Anämie mit. So findet v. Krannhals und Benjamin, und Sluka Werte zwischen 1 und  $1\frac{1}{2}$  Millionen roter Blutkörperchen. Zuweilen werden auf Grund plötzlicher und starker Verschlimmerungen sehr niedrige Werte verzeichnet. Kahn berichtet über 2 Schwestern, bei welchen während akuter Verschlimmerungen, sog. „Krisen“, die Hämoglobinwerte bis auf 20 % und die Zahl der roten Blutkörperchen auf 1,31 Millionen herabsanken.

Etwas ganz Ähnliches berichten Götzky und Isaac, bei denen ebenfalls 2 Schwestern ungefähr gleichzeitig Krisen durchmachten, während welcher die Hämoglobinwerte bei der einen auf 25 % herabsank, um im Laufe eines Monats auf 50 % anzusteigen. Bei der anderen sank dieser Wert von 30 % bis auf 12 %, um ebensoschnell auf sein altes Niveau anzusteigen. Das sind die niedrigsten Werte, die — in hereditären Fällen — mitgeteilt sind, aber es ist kein Fall bekannt, bei welchem infolge der Anämie der Tod eingetreten wäre<sup>1)</sup>. Der Fall von Götzky und Isaac, bei welchem häufige Blutuntersuchungen vorgenommen worden sind, beleuchtet sehr schön das erwähnte Verhalten, wonach der Index während der Remissionen bis zu 0,5 herabsank. Eine Reihe anderer Fälle mit hohen Graden der Anämie kommen hier nicht zur Besprechung, da es nicht hereditäre Fälle sind.

Im Gegensatz zu diesen stärkeren Graden von Anämie findet man inzwischen Fälle, in denen die Anämie nur äußerst gering ist oder, praktisch gesagt, sich gar nicht vorfindet. Werte mit ungefähr 90 % Hämoglobin und zwischen 4—5 Millionen roter Blutkörperchen sind nicht selten und Elliot und Kanavel teilen auch einen Fall mit, wo sie 100 % Hämoglobin und 5,18 Millionen roter Blutkörperchen vorgefunden haben. Der Patient war ein junger, kräftiger Mann, bei dessen Geschwistern sich die Krankheit vorfand und bei welchem sonst ein leichter Ikterus, eine Milzgeschwulst usw. die Diagnose sicherten. Es ist anzunehmen, daß solche leichte Fälle nicht ungewöhnlich sind.

Man findet zuweilen Angaben, wonach hie und da Fälle mit abnorm hohen Hämoglobinwerten und Polycytämie vorkommen. Eine nähere Betrachtung der als Beispiele zitierten Fälle zeigt, daß es immer erworbene Fälle sind und daß es sich, worauf ich noch später zurückkommen werde, um Fälle von Polycytämie mit herabgesetzter osmotischer Resistenz gehandelt hat.

Oft sieht man in der Beschreibung der Krankheit Fälle angeführt, in denen der Index hie und da hoch sein kann und die Anämie im Großen und Ganzen hämatologisch den Charakter der perniziösen Anämie mit megalocytärem Regenerationstypus besitzt. Inzwischen scheint es sich so zu ver-

<sup>1)</sup> Als Illustration dessen, daß niedrige Hämoglobinwerte auch auf andere Weise zustande kommen, soll auf den Fall Schybergson hingewiesen werden, bei welchem der Patient gleichzeitig *Bothriocephalus latius* in sich trug.

halten, daß kein einziger Fall von wirklichem, hereditärem Charakter beschrieben ist, in denen dieses Verhalten verzeichnet wurde. Wenn man hie und da, wie in einigen meiner Fälle, den Index unbedeutend höher als 1 findet, hat es nichts zu bedeuten. Es ist wohl richtig, daß unter der Diagnose hämolytischer Ikterus Fälle mit einem solchen Blutbefund beschrieben werden, aber diese Fälle erweisen sich bei näherer Prüfung als erworbene und gehören wahrscheinlich zum Teil zu ganz verschiedenen Symptongruppen. Um nur einige wenige Beispiele zu nennen, soll angeführt werden, daß die von Antonelli, Mosse, v. Decastello u. a. mit einem perniziösen Blutbilde beschriebenen Fälle, nach den Krankengeschichten zu schließen, echte perniziöse Anämien waren, bei denen eine mehr oder weniger ausgesprochene Herabsetzung der osmotischen Resistenz der Blutzellen, welche, wie dies später beschrieben werden soll, sich auch bei perniziösen Anämien hin und wieder vorfindet, veranlaßt hat, daß diese Fälle falsch aufgefaßt worden sind. Unter den von Albu und Hirschfeld neuerlich mitgeteilten Fällen finden sich zwei, die man mit Recht klinisch und hämatologisch als klassische perniziöse Anämien mit hervortretenden hämolytischen Symptomen bezeichnen kann. Der Index erreicht in einem dieser Fälle die Zahl bis zu 1,7. In anderen Fällen (v. Stejskal, Brulé und le Gendre, Parkes-Weber) handelt es sich eher um toxische oder infektiöse Anämien verschiedener Natur. Nur bei zwei Autoren habe ich die Angaben gefunden, daß in hereditären Fällen ein der perniziösen Anämie zukommendes Blutbild gefunden wurde. Der eine, Lommel, berichtet von einer Mutter und ihrem Kind, welche nach seiner Meinung hereditären hämolytischen Ikterus hatten, und wo die Anämie der Mutter der der perniziösen Anämie gleichkam. Meines Erachtens ist die Diagnose nicht richtig. Das klinische Bild ist bei keinem der Patienten typisch für hereditären hämolytischen Ikterus, und Herabsetzung der Resistenz fehlt bei beiden. Viel wahrscheinlicher ist die Anämie der Mutter eine Schwangerschaftsanämie und die des Kindes eine rhachitische Anämie, möglicherweise sind beide, worauf gewisse Umstände hindeuten, Syphilitiker.

Weiter teilen Gilbert, Chabrol und Bénard einen Fall mit, wo der Index zirka 1,6 betrug, und bei dem die Verfasser die Diagnose chronischer hereditärer hämolytischer Ikterus darauf stützen, daß die Mutter und Geschwister gleiche Krankheitsbilder aufzuweisen scheinen. Letzteres ist jedoch nur eine nicht fest begründete Vermutung, und der Patient selbst, ein 34jähriger Mann, scheint nur 2 Monate krank gewesen zu sein.

Resumé: 1. Beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus ist die Anämie in der Regel mäßig.

2. Während akuter Verschlimmerungen („Krisen“) kann sie stärkere Grade erreichen.

3. In einzelnen Fällen kann man während ruhiger Krankheitsperioden ganz normale Hämoglobinwerte finden.

4. Die Herabsetzung der Hämoglobinmenge und der Anzahl der roten Blutkörperchen gehen in der Regel gleichzeitig zusammen, derart, daß der Index ungefähr 1 bleibt.

## Kapitel II.

### Veränderungen im Trockenpräparate.

(Anisozytose, Polychromasie, kernhaltige rote Blutkörperchen, Jollykörperchen, Cabotsche Ringe, basophile Punktierung.)

Im gefärbten Trockenpräparate haben die verschiedenen Autoren beim hereditären chronischen hämolytischen Ikterus mehr oder weniger konstant Anisozytose, Polychromasie, kernhaltige rote Blutkörperchen, Jollykörperchen und basophile Kernungen in den Blutkörperchen festgestellt, wozu noch der Befund der Cabotschen Ringe hinzutritt, abgesehen jedoch von diesen Veränderungen sind die roten Blutkörperchen gut geformt und gefärbt und mit Hämoglobin reichlich gefüllt.

Bei meinen eigenen Untersuchungen habe ich mich ausschließlich der Leishmanfärbung bedient. Die Resultate bei meinen 24 Patienten sind in Tabelle 1 aufgezeichnet.

Man sieht, daß das zumeist konstante Phänomen eine leichte Anisozytose ist. Diese ist in der Regel mäßigen Grades, oft nur durch Vergleich mit Präparaten normaler Individuen zu erkennen. In keinem Falle erreicht sie extreme Grade, selbst wenn die Anämie stark ist. Die Größenverhältnisse sind zuweilen auffallend ungleichmäßig, aber sie bewegen sich doch ziemlich um die Durchschnittsgröße ohne die Tendenz, eine so starke Dissoziation zu erlangen, wie man sie bei perniziöser Anämie zu sehen pflegt. Es ist weiterhin deutlich, daß eine Tendenz zur Mikrozytose vorliegt, während Makrozytose weit seltener ist. Im ganzen bekommt man bei der Beobachtung des Trockenpräparates den Eindruck, daß die Durchschnittsgröße der Blutkörperchen klein ist und dieser Eindruck wird verstärkt, wenn man die Präparate mit solchen von Normalindizierten vergleicht. Poikilozytose findet sich in keinem Falle.

Nicht so konstant ist nach meinen Erfahrungen die Polychromasie. Im großen und ganzen gilt auch hier das Gleiche wie bei der Anisozytose, daß sie am stärksten in Fällen ausgesprochen ist, in denen die Anämie ebenfalls stark ist. Sie erreicht aber nie sehr hohe Grade und ist häufig sehr gering ausgeprägt, oft sogar zweifelhaft. In den leichten Formen der Krankheit ist sie überhaupt nicht zu finden. Sehr oft sieht man, daß ein Teil der Blutkörperchen, am häufigsten die großen, eigentlich nicht polychrom gefärbt ist, indem die Farbe etwas bleicher, minder rötlich ist, aber ohne einen eigentlich blauen Ton<sup>1)</sup>.

In ungefähr der Hälfte der Fälle habe ich einige wenige Normoblasten in den Präparaten nachweisen können. Inwiefern es gelingt, solche zu finden, hängt wohl immer davon ab, wie energisch man sucht, und wenn man beim einzelnen Patienten noch mehr Präparate durchsuchen würde, würde man sicherlich noch mehr Normoblasten finden, als es mir gelungen ist, beim Durchsuchen einer oder zweier Ausstrichpräparate. Die Anzahl war immer sehr gering, weniger als 1 % im Verhältnisse zu den weißen Blutkörperchen. Die meisten fand ich in Beobachtung 22, wo sie bis

<sup>1)</sup> Hätte ich mich anderer Färbungen bedient, z. B. reiner Methylenblaufärbung, dann wäre wahrscheinlich die Polychromasie mehr hervorgetreten.



zu  $2\frac{1}{2}\%$  waren. Bei demselben Patienten fand sich auch ein vereinzelter Megaloblast.

In bezug auf den Nachweis der Kernreste — Jollykörperchen und Cabotsche Ringe — gilt dasselbe, was hinsichtlich des Nachweises der Normoblasten gesagt wurde. Jollykörperchen habe ich bei zwei meiner Patienten gefunden und da waren sie in sehr spärlicher Anzahl vorhanden. Ich mußte in der Regel lange suchen, ehe ich sie gefunden habe.

Cabotsche Ringe konnte ich nur in 3 Fällen finden; sie waren aber auch in recht großer Anzahl vorhanden. Beim Fall 24 sah man mehrere in jedem Gesichtsfelde. Sowohl von den Jollykörperchen als auch von den Cabotschen Ringen gilt die Regel, daß sie sich am häufigsten in den etwas größeren und leicht polychromen, demnach jungen Blutkörperchen vorfinden.

Basophil punktierte rote Blutkörperchen habe ich nur zweimal in geringer Anzahl nachweisen können.

Der Vergleich dieser Resultate mit denen anderer Autoren zeigt eine große Übereinstimmung. Erst nach Chauffard haben die Blutuntersuchungen besondere Geltung gewonnen und sie ergaben auch gute Aufklärungen. Anisozytose und Polychromasie wird immer erwähnt, letztere als eine mehr ausgesprochene Eigenschaft als sie es nach meinen Erfahrungen zu sein scheint. Eine Reihe von Untersuchungen haben Normoblasten in größerer Anzahl gefunden, als ich in meinen Fällen gefunden habe, zuweilen 3—4 %. Vereinzelt werden sie in sehr großer Zahl gefunden, aber das waren Fälle, in denen es sich um akute Verschlimmerungen (Krisen) gehandelt hat. So fanden Götzky und Isaac bis zu 22,5 % (im Verhältnis zu den weißen Blutkörperchen) kernhaltige rote Blutkörperchen bei einem 9 Jahre alten Kind während einer akuten Verschlimmerung, während welcher der Hämoglobinwert auf 20 % herabgesunken ist. Unter den kernhaltigen roten Blutkörperchen war ungefähr die Hälfte Megaloblasttype. In einem anderen Falle, bei einem 3 Jahre alten Kinde, gleichfalls während einer Krise mit 12 % Hämoglobin fanden dieselben Autoren bis zu 50 % kernhaltige rote Blutkörperchen, hiervon auch ein Teil Megaloblasttypen. Während der Remission nach der Krise sank die Anzahl wieder rasch bis auf einige wenige Perzente. Kahn fand in zwei Fällen unter ganz gleichen Verhältnissen — ebenfalls bei Kindern — bis zu 8—10 % Normoblasten. Auch Schlecht berichtet einen ähnlichen Fund<sup>1)</sup>.

Jollykörperchen wurden ursprünglich von Huber bei einem Falle „erworbenen hämolytischen Ikterus“ gefunden. Huber hebt hervor, daß er Präparate von 4 anderen Fällen untersucht hat und bei allen Jollykörperchen gefunden haben will, aber es ist nicht verzeichnet, ob es sich um

<sup>1)</sup> Dagegen müssen die Fälle von Nobel, bei denen die Hälfte aller roten Blutkörperchen kernhaltig waren, sicher als „Pseudoleukämia splenica infantum“ aufgefaßt werden, da über 200 000 weiße Blutkörperchen vorhanden waren. Die Fälle waren außerdem nicht hereditärer Natur. Sonst scheint man nur bei Kindern so viele Normoblasten (Megaloblasten) zu finden, was wohl damit zusammenhängt, daß diese leichter in eine embryonale Hämatopoese übergehen.

hereditäre Fälle gehandelt hat. Sonst scheint man nicht allzusehr nach ihnen gesucht zu haben. Das Vorkommen der Cabotschen Ringe habe ich anderswo nicht erwähnt gefunden.

Basophil punktierte Erythrozyten sind u. a. beobachtet worden von Götzky und Isaac in 3—4 ihrer Fälle, und es scheint, daß sie in recht großer Anzahl vorhanden waren. Auch Lindbom beobachtete sie in 2 seiner Fälle. Sonst scheint man auch nicht oft nach ihnen gesucht zu haben.

Wie im vorigen Kapitel erwähnt wurde, findet man in den Beschreibungen der Krankheit immer hervorgehoben, daß man in gewissen Fällen ein dem perniziösen gleiches Blutbild vorfinden kann. Die meisten von den eben beschriebenen Veränderungen findet man auch gerade bei der perniziösen Anämie, aber deren besonderes Charakteristikum, die Megalozytose, fehlt dagegen beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus. Man findet wohl große Erythrozyten, sie sind aber weder so groß, noch so zahlreich wie bei der perniziösen Anämie, und die Ungleichheit im Blutbilde geht auch nicht so weit wie bei dieser. Megaloblasten werden bekanntlich als besonders charakteristisch für die perniziöse Anämie angesehen. Sie sind auch, wie erwähnt wurde, hie und da während der „Krisen“ in großer Anzahl beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus gefunden worden. Der Index war aber gleichzeitig sehr niedrig, so daß das Blutbild nicht als perniziös bezeichnet werden kann.

Die Angaben über den perniziösen Charakter des Blutbildes im Trockenpräparate, Megalozyten, Poikilozyten usw., stammen auch von isolierten und erworbenen Fällen, von denen ein Teil, wie früher gesagt wurde, zweifellos Fälle echter perniziöser Anämie waren.

**Resumé:** 1. Im Trockenpräparate findet sich fast konstant Anisozytose, häufig Polychromasie und häufig Normoblasten. Seltener findet man verschiedene Kernreste in den roten Blutkörperchen (Jollykörperchen, Cabotsche Ringe) und basophil punktierte rote Blutkörperchen.

2. Dieses Verhalten muß gedeutet werden als Ausdruck einer forzierten und deshalb einigermaßen atypischen Regeneration der roten Blutkörperchen.

### Kapitel III.

#### **Vitalfarbige Substanzen in den roten Blutkörperchen.**

Bei verschiedenen Blutkrankheiten findet man eine größere oder geringere Anzahl roter Blutkörperchen, welche bei der sog. Vitalfärbung mit basischen Farbstoffen gewisse Bildungen enthalten, die sich in normalen roten Blutkörperchen nicht vorfinden.

Bei Patienten mit chronischem hereditärem hämolytischem Ikterus findet man solche Blutkörperchen konstant und in großer Anzahl. Dieses Vorkommen haben Chauffard und Fiessinger (1907) in die Symptomatologie der Krankheit eingereiht, die unter dem Namen „hématies granu-

leues“ die betreffenden Blutkörperchen beschrieben und ihnen eine große Bedeutung in der Pathologie der Krankheit zugeschrieben haben. Spätere Untersucher, welche danach gesucht haben, haben diesen Befund bestätigt.

Pappenheim und eine Reihe französischer und namentlich italienischer Forscher, insbesondere Cesaris-Demel haben das Verdienst, diese Methode der Blutuntersuchung entdeckt und die hierbei gewonnenen Resultate beschrieben zu haben. Das Prinzip der Färbung besteht darin, daß man die infolge der Eintrocknung und Fixierung entstandenen Veränderungen des Blutes verhindern will. An Stelle des gewöhnlichen getrockneten und fixierten Präparates wird die Färbung am nativen Präparate vorgenommen. Der Farbstoff wird dem frischen Blutstropfen zugesetzt, wozu verschiedene basische Farbstoffe verwendet werden.

Die Technik ist recht einfach, wird jedoch von verschiedenen Untersuchern in verschiedenen Modifikationen durchgeführt. Eine der häufigst angewendeten (Cesaris-Demel) ist folgende: Die Farbstofflösung ist eine gesättigte Lösung von Brillantkresylblau in absolutem Alkohol. Auf ein erwärmtes Deckglas wird etwas von dem Farbstoff mit Glasstab aufgestrichen. Der Alkohol verdunstet rasch und hinterläßt eine dünne Schicht Farbe. Darauf bringt man einen kleinen, frisch entnommenen Blutstropfen, welcher dadurch ausgebreitet wird, daß man ein Deckglas darauflegt. Die Farbe löst sich im Plasma auf und dringt in das Blutkörperchen. Nach Verlauf ungefähr einer halben Stunde ist die Färbung beendet.

Andere breiten den Blutstropfen zwischen Deckglas und Objektträger aus und lassen dann die Farbenlösung von der Kante des Deckglases zufließen. Andere wieder, z. B. Sabrazès stellen das Ausstrichpräparat in gewöhnlicher Weise dar, und nach der Eintrocknung wird ein Tropfen der Farbenlösung daraufgegeben; die Blutkörperchen sind wohl hier getrocknet, aber nicht fixiert, die Strukturen sieht man sehr schön. Es ist klar, daß die Blutkörperchen, denen gegenüber die Farbstofflösung hypotonisch ist, leicht hämolysiert werden, deshalb setzen die meisten Autoren eine entsprechende Menge NaCl der Lösung zu.

Die Zählung der vitalfarbigen roten Blutkörperchen kann direkt sowohl im feuchten als im Ausstrichpräparat vorgenommen werden. Einige, z. B. Luzatto und Ravenna, verwenden die Thoma-Zeißsche Zählkammer. Widal und Abrami und Brulé haben eine Technik angegeben, die sowohl die Aufbewahrung der Präparate ermöglicht, als auch die Zählung erleichtert. Einige Tropfen frisch entnommenen Blutes werden in eine isosmotische Lösung von Unnas polychromem Methylenblau getropft (Zusatz von Natr. citrat behufs Verhinderung der Gerinnung), hernach wird zentrifugiert und Ausstrichpräparate in üblicher Form verfertigt. Die verschiedenen Präparate können nach Eintrocknung und Fixierung in üblicher Weise gefärbt werden.

Bei diesen verschiedenen Färbungen gelingt es, in gewissen Blutkörperchen, höchst charakteristische und ins Auge fallende Strukturen zum Vorschein zu bringen, die sog. *Substantia granulo-filamentosa*. Man sieht (s. Tafel I Fig. 1) im Blutkörperchen ein feines, unregelmäßiges, festeres oder loserer Netzwerk, kräftig bläulich gefärbt, zusammengesetzt aus wenig gekrümmten, unregelmäßigen Fäden. In manchen Blutkörperchen ist das Phänomen stark ausgesprochen, in anderen sieht man nur hier und da eine einfache Spur einer Struktur.

Unter welchen Verhältnissen kommen nun solche vitalfarbige Substanzen in den roten Blutkörperchen vor? Beim Embryo findet man sie in reichlicher Menge. Weiter kommen sie nach Luzatto und Ravenna beim Neugeborenen in ca. 1 % (Hertz fand noch mehr) vor und nehmen während des Wachstums ab, beim Erwachsenen finden sie sich in 1–2%. Hieraus folgt, daß in der Praxis eine Anzahl von über 1 % als pathologisch angesehen werden kann. Dies findet nun bei einer Reihe pathologischer Vorgänge statt. Alle diese Zustände jedoch sind solche, bei denen eine vermehrte Regeneration seitens des Knochenmarkes angenommen werden kann. So bei einer Reihe von Anämien. Bei der perniziösen Anämie werden hier und da bis 20–30 % vitalfarbige rote Blutkörperchen gefunden. Bei den Blutungsanämien oft eine entsprechende Anzahl und bei anderen Anämien gleichfalls mehr oder weniger eine Vermehrung, immer derart, daß eine große Vermehrung bei denjenigen Patienten vorkommt, bei denen



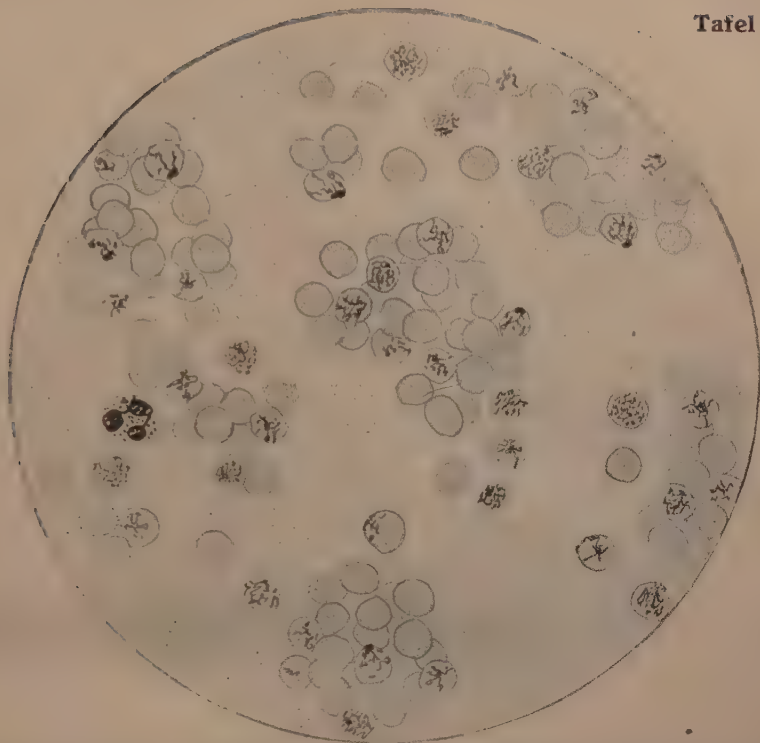


Fig. 1. Vitalfarbige rote Blutkörperchen von Patient mit chronischem hereditären hämolytischen Ikterus. Die in der Reproduktion schwarzen Strukturen treten im Präparat mit einer kräftigen blauen Farbe hervor.

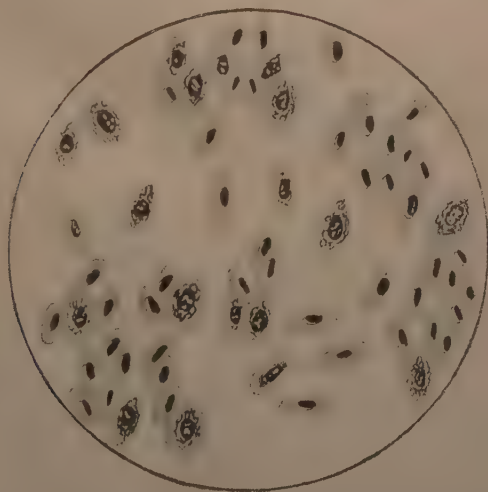


Fig. 2. Vitalfarbige rote Blutkörperchen von Huhn mit Blutungsanämie. Man sieht, wie die vitalfarbige Substanz auch in kernführenden roten Blutkörperchen ausgesprochen sein kann, was deren protoplasmatische Natur beweist.



man aus anderen Ursachen annehmen kann oder weiß, daß eine lebhaftere Regeneration stattfindet, während die Anzahl bei Patienten, bei denen die Regeneration behindert ist, nur gering erscheint, selbst wenn die Anämie hochgradig ist. Das letzte findet man besonders ausgeprägt bei den sog. aplastischen Anämien oder bei verschiedenen kachectischen Zuständen (Cesaris-Demel, Luzzatto und Ravenna).

Wo ist die Ursache der vitalfarbigen Substanz und was bedeutet deren Vorkommen? Man ist darüber einig, daß sie in einem nahen Verhältnis zur Polychromasie steht. Vorerst ist sie wie diese plasmatischer Natur und ist nicht als Kernrest aufzufassen, da man sie auch bei kernhaltigen Blutkörperchen vorfindet, sowie bei Tieren, deren Blutkörperchen normalerweise Kerne enthalten; ferner gibt sie nicht dieselben Farbenreaktionen wie die Kernsubstanzen. Weiterhin jedoch kommt die vitalfarbige Substanz unter den gleichen Verhältnissen vor wie die Polychromasie, und es herrscht zwischen ihrer Anzahl ein naher Parallelismus. Endlich zeigt es sich, daß — wenn man zuerst ein Präparat vital färbt, dieses hernach fixiert und in üblicher Weise färbt, es nicht gelingt, die Polychromasie hervorzurufen, selbst wenn sie in den gewöhnlichen Präparaten stark vorherrscht.

In Wirklichkeit wird die vitalfarbige und polychrome Substanz allgemein als identisch angesehen oder — wie z.B. Pfuhl sich ausdrückt: „Die körnigfädige Substanz ist die vital darstellbare Form der Polychromasie.“ Beide sind als Ausdruck des Inhaltes des Blutkörperchens an basophilen Protoplasma anzusehen („Basoplastin“).

In einem gewissen Grade sind indessen die vitalfarbigen roten Blutkörperchen als Artefacta anzusehen. Es scheint nämlich, daß der Farbstoff in die Blutkörperchen eindringt, die polychrome Substanz zur Ausfällung bringt, sie zugleich jedoch färbt. Hierdurch kommt es zur fadenförmigen und drahtförmigen Struktur. Das kann man unter gewissen Umständen unter dem Mikroskop genau beobachten, oder man kann durch verschiedene Kunstgriffe Präparate darstellen, in denen man den Übergang zwischen beiden Formen sieht (Luzzatto und Ravenna, Pfuhl). Es wäre daher korrekter, wenn man von Supravital- oder Postvitalfärbung o. ä. sprechen würde, da sicher während des Färbungsverfahrens, das ja einige Zeit in Anspruch nimmt, eine Veränderung, ein Absterben des Blutkörperchens, vor sich geht. Man sieht immer mehr vitalfarbige als polychrome Blutkörperchen, was daran liegt, daß immer mehr Protoplasma (Basoplastin) benötigt wird, damit die Polychromasie sichtbar werde, als daß es als vitalfarbige Substanz erscheine.

Klinisch bedeutet eine Vermehrung der vitalfarbigen roten Blutkörperchen dasselbe, was die Polychromasie, nämlich eine forcierte Regeneration seitens des Knochenmarkes, indem diese jungen und unreifen Blutkörperchen in den Blutstrom entsendet. Je jünger diese sind, desto größere Mengen vitalfarbiger Substanzen enthalten sie, je mehr sie reifen, um so mehr schwinden sie.

Das hier dargestellte Verhalten konnte ich bei meinen Untersuchungen immer bestätigen. Ich will hier zwei Bemerkungen über die von mir angewendete Technik vorausschicken.

Als Farbstofflösung wurde Unnas polichromes Methylenblau verwendet (Brilliantkresylblau war damals nicht zu haben). Ein ganz kleiner Tropfen der Farbstofflösung und ein ganz kleiner Blutstropfen werden auf ein Objektglas gebracht, mit einem Zündhölzchen verrührt. Hierauf wird ein Deckglas aufgelegt und unter der Immersion beobachtet. Die Färbung geschieht sukzessive im Laufe von 10 bis 20 Minuten. Die Zählung wird in solchen Präparaten oder — besser — in Präparaten nach Sabrazès dargestellt, vorgenommen, doch sind die Zahlen nur als verhältnismäßig richtig anzunehmen, teils weil die Methode etwas grob ist, teils weil es oft Ansichtssache ist, ob man ein Blutkörperchen zu den vitalfarbigen rechnen kann oder nicht.



Ich habe nun bei Normalen stets weit unter 1% vitalfarbige rote Blutkörperchen gefunden. Ebenso war das Verhältnis bei Patienten, deren Krankheiten mit Milz, Blut oder Knochenmark nichts zu tun hatten. Bei Patienten mit verschiedenster Anämie (perniziöser Anämie, Graviditätsanämie, Blutungsanämie, Anämie bei malignen Tumoren, Infektionen usw.) habe ich die Zahl immer vermehrt gefunden, am stärksten bei der perniziösen Anämie und den Blutungsanämien in Fällen mit lebhafter Regeneration. Bei Patienten mit perniziöser Anämie (die ja teilweise als eine chronische hämolytische Anämie anzusehen ist und deshalb das größte Interesse darbietet) war sie sehr schwankend, je nach den bei dieser Krankheit vorkommenden Remissionen und Exacerbationen. In gewissen Perioden fand man 1—5—10 %, in anderen Perioden jedoch, namentlich während der bekannten Krisen, war die Anzahl bis zu 20—30 % vermehrt. Man kann auch aus anderen Gründen annehmen, daß während dieser Perioden ein besonders starker Aureiz zum Knochenmark geschieht, welcher in einer vermehrten Aktivität daselbst seinen Ausdruck findet. Die vitalfarbigen roten Blutkörperchen bilden hierfür eine Ausdrucksform.

Bei allen meinen Patienten mit chronischem hereditärem hämolytischem Ikterus habe ich die Anzahl der vitalfarbigen roten Blutkörperchen vermehrt gefunden (Tabelle 1). Die Werte variierten von zirka 30 % bis 1—2 % herab. Noch höhere Werte fand ich bei den „erworbenen“ Fällen (so z. B. Beobachtung 32). Ein Vergleich der verschiedenen Fälle zeigt, daß ein konstantes Verhältnis zwischen dem Grade der Anämie und der Zahl der vitalfarbigen Blutkörperchen nicht besteht, selbst wenn man als eine Regel annehmen kann, daß je stärker die Anämie ausgesprochen ist, desto mehr vitalfarbige rote Blutkörperchen sich vorfinden und umgekehrt; aber oft kann man hohe Hämoglobinwerte und viele vitalfarbige rote Blutkörperchen finden oder man findet niedere Hämoglobinwerte und verhältnismäßig wenig vitalfarbige rote Blutzellen. Dagegen scheint es sich so zu verhalten, daß die Anzahl derselben davon abhängig ist, ob sich der Patient in einer guten oder schlechten Periode befindet; denn sie waren dann am zahlreichsten, wenn die Patienten während einer schlechten Periode untersucht worden sind, während welcher Zeichen eines stärkeren Blutzerfalles vorhanden waren und die Vermehrung der vitalfarbigen roten Blutzellen als ein Zeichen einer gleichzeitigen kompensatorischen Hyperaktivität des Knochenmarkes auftritt. Bei den einzelnen Patienten darf man wohl größere oder kleinere Schwankungen in diesem Verhalten annehmen, ich konnte sie jedoch nicht daraufhin untersuchen und kann nur sagen, daß bei den Patienten, die ich wiederholt untersucht habe, die Anzahl etwas schwankend war. Ich habe bei anderen Autoren keine Untersuchungen hierüber gefunden. Es wäre von gewissem Interesse, zu sehen, welche Schwankungen während der im früheren Kapitel beschriebenen „Krisen“ eingetreten sind. Man kann erwarten, daß während derselben eine starke Vermehrung der vitalfarbigen roten Blutzellen eintreten wird, und es wäre in diesem Falle von Interesse, zu sehen, wie schnell nach dem Eintritt der Krise die Vermehrung als Zeichen eines vermehrten Reizes des Knochenmarkes auftreten würde.

Im Ganzen findet man in der Literatur keine Angaben über detaillierte oder systematische Untersuchungen über das Verhalten der vitalfarbigen roten Blutzellen bei chronischem hereditärem hämolytischem Ikterus. Die meisten begnügen sich damit, eine vereinzelt Untersuchung vorzunehmen und festzustellen, daß die Anzahl vermehrt ist. Chauffard hat sich mit dieser Frage am meisten beschäftigt, und er ist sich über die diagnostische und theoretische Wichtigkeit, welche dem Symptom beigelegt werden soll, vollständig klar. Er faßt inzwischen die Veränderung als Ausdruck „d'une lesion du globule rouge“ auf, als atypische und pathologische Elemente der Blutregeneration und ist daher geneigt, sie als Zeichen derjenigen Abnormität der Blutkörperchen anzusehen (Fragilität), welche für ihn die Ursache der Krankheit bildet, er kann aber doch nicht die Möglichkeit verneinen, daß sie auch ein noch sekundäres Symptom und Zeichen einer angestregten Regeneration seitens des Knochenmarkes sein könnten. Spätere Studien über die vitalfarbigen roten Blutzellen überhaupt haben, wie bereits erwähnt, die Frage gelöst, und es herrscht heute keine Divergenz über die Deutung des Symptomes als eines Regenerationssymptomes. Sonst findet sich kein Grund vor, auf die Kasuistik einzugehen. Diejenigen, welche bei chronischem hereditärem hämolytischem Ikterus daraufhin untersucht haben, fanden stets eine Vermehrung von einigen wenigen bis zu 20—30 %<sup>1)</sup>.

Danach ist die theoretische Bedeutung des Symptomes beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus die, daß sie anzeigt, daß das Knochenmark sich in einem hyperaktiven Zustand befindet. Die diagnostische und differentialdiagnostische Bedeutung ist die, daß es dazu beiträgt zu entscheiden, ob ein vorhandener Ikterus hämolytischer Natur ist, da die fehlende Vermehrung der vitalfarbigen roten Blutzellen in Fällen von Ikterus darauf hinweist, daß er nicht hämolytischer Natur sei, d. h. nicht durch vermehrten Blutzerfall bedingt ist.

Dagegen hat das Symptom keinen differentialdiagnostischen Wert bei anderen hämolytischen Anämien verschiedener Ursachen. Man braucht nur hier an die perniziösen oder Graviditätsanämien zu erinnern, welche beide mit leichterem oder schwererem (hämolytischem) Ikterus einhergehen können und bei denen man eine sehr starke Vermehrung der vitalfarbigen roten Blutzellen als Zeichen der forzierten Regeneration vorfinden kann. Als ein zahlenmäßiger Ausdruck für die Regeneration in dem einzelnen Fall ist das Symptom wertvoll und es ist leichter anzuwenden als die damit gleichwertige Polychromasie, die sich schwieriger in Graden ausdrücken läßt und oft nicht sichtbar ist, selbst bei stattfindender Vermehrung der vitalfarbigen roten Blutzellen.

<sup>1)</sup> Nur einmal (bei Eva Segerstrale) habe ich die Angabe gefunden, daß das Symptom nicht vorhanden war. Der Patient war eine 22jährige Frau, bei welcher einige sehr unbestimmte Angaben über Ikterus in der Familie vorhanden waren. Die Kranke selbst war ikterisch, es war aber kein palpabler Milztumor vorhanden, die Anämie war sehr schwach, es fand sich auch keine herabgesetzte Resistenz der roten Blutzellen. Man kann sicher mit Recht an der Richtigkeit der Diagnose zweifeln.

Zum Schluß will ich kurz noch eine Frage berühren, nämlich was geschieht mit den vitalfarbigen roten Blutzellen im Kreislauf? Die Anschauungen gehen dahin, daß sie im Kreislaufe „reifen“, d. h. das Basoplastin wird umgewandelt und verschwindet, während der Hämoglobinwert vermehrt wird. Einen guten Eindruck über die Verhältnisse erhält man bei Blutungsanämien, und ich füge hier eine Serie Untersuchungen bei einer experimentellen Blutungsanämie bei (Tabelle 2). Bei einer Reihe entsprechender Versuche war ein ganz analoges Verhalten vorzufinden.

Tabelle 2.

Kaninchen. Gewicht 3425 Gramm.

Akute Blutungsanämie.

|                            | Datum   | Hb. <sup>1)</sup>  | Polychrome          | Vitalfarbige                      |
|----------------------------|---|--------------------|---------------------|-----------------------------------|
|                            | 13. Juni  | 92 $\frac{0}{100}$ | einzelne            | 1—2 $\frac{0}{100}$ <sup>2)</sup> |
|                            | Aderlassung in mehreren Wiederholungen.<br>Zusammen 190 ccm Blut. |                    |                     |                                   |
| Regenerations-<br>periode. | 14. Juni  | 30 $\frac{0}{100}$ | einzelne            | 1—2 $\frac{0}{100}$               |
|                            | 15. "   | 32 $\frac{0}{100}$ | einige              | 5—10 $\frac{0}{100}$              |
|                            | 16. "   | 35 $\frac{0}{100}$ | zahlreiche          | 15—20 $\frac{0}{100}$             |
|                            | 17. "   | 37 $\frac{0}{100}$ | zahlreiche          | 20—30 $\frac{0}{100}$             |
|                            | 19. "   | 41 $\frac{0}{100}$ | zahlreiche          | 20—30 $\frac{0}{100}$             |
|                            | 22. "   | 59 $\frac{0}{100}$ | ziemlich zahlreiche | 10—15 $\frac{0}{100}$             |
|                            | 29. "   | 71 $\frac{0}{100}$ | einzelne            | 5—10 $\frac{0}{100}$              |
|                            | 16. Juli  | 84 $\frac{0}{100}$ | einzelne            | 1—2 $\frac{0}{100}$               |
|                            | 15. Aug.  | 90 $\frac{0}{100}$ | einzelne            | 1—2 $\frac{0}{100}$               |

Man sieht hier, wie die Vermehrung der vitalfarbigen roten Blutzellen 1—2 Tage nach der Blutentnahme aufzutreten beginnt. Die Regeneration ist nun in Gang gekommen und nimmt in den folgenden Tagen stark zu, um bald wieder in ruhigere Wege zu gelangen. Zum Schluß verschwinden die vitalfarbigen roten Blutzellen, und es besteht kein Grund, anzunehmen, daß dieses Verschwinden mit einem Zugrundegehen identisch sei; die einzige plausible Erklärung ist die, daß die 20—30 %, die sich vorgefunden haben, im zirkulierenden Blut „gereift“ und anscheinend verschwunden sind.

Resumé: 1. Beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus findet man eine starke Vermehrung der Zahl der „vitalfarbigen“ roten Blutzellen von einigen wenigen bis auf 20—30 %.

2. Die „vitalfarbigen“ roten Blutzellen sind als junge unreife Blutzellen aufzufassen, und die Vermehrung ihrer Anzahl ist ein Zeichen forzierter Regeneration seitens des Knochenmarkes.

<sup>1)</sup> Gewichtspro mille.

<sup>2)</sup> Bei Kaninchen gibt es normal einige Prozente vitalfarbige rote Blutkörperchen.



## Kapitel IV.

### Die Mikrozytose.

Auch der Nachweis dieses Symptomes ist auf Chauffard zurückzuführen. Er fand bei seinen Patienten die roten Blutzellen durchgehends klein, so daß der Durchschnittsdurchmesser kleiner war als bei normalen Individuen. Er legte diesem Befunde ein großes Gewicht bei, da man sonst bei Ikterus anderen Ursprungs einen vermehrten Durchschnittsdurchmesser der Blutzellen fand.

Chauffards Untersuchungen umfaßten 3 Fälle, hiervon zwei hereditäre. Er fand bei ihnen einen Durchschnittsdurchmesser von  $5,89 \mu$  bis  $7,44 \mu$ , den normalen Durchschnittsdurchmesser bewertete er mit  $7,6 \mu$ , demnach war die Verminderung bei den Patienten eine auffallende. Bei späteren Autoren findet man hie und da die Angabe, daß sich im Trockenpräparate Anisozytose findet und daß die roten Blutzellen im Ganzen klein sind, aber Messungen wurden so gut wie gar nicht vorgenommen und systematische Untersuchungen liegen auch nicht vor, vermutlich weil man die beschwerlichen und zeitraubenden Messungen nicht für notwendig hielt. Bei Besprechung dieses Symptomes stütze ich mich daher fast ausschließlich auf meine eigenen Untersuchungen, bei denen ich folgende Technik angewendet habe.

Nach der von Gram modifizierten und präziser ausgearbeiteten Methode von Buntzen werden die Blutzellen in ihrem eigenen Serum gemessen, wodurch gewisse Veränderungen, welche bei Eintrocknung oder Aufschlemmung in fremden Medien entstehen könnten, vermieden werden. Die Technik besteht darin, daß ein Blutstropfen in 5–10 cm langes, dünnes Glaskapillarrohr von zirka 1 mm Weite aufgesaugt wird. Das Röhrchen wird an beiden Enden mittels Lack geschlossen und für einige Stunden hingestellt. Das Blut ist dann geronnen und das Serum vom Koagulum abgeschieden. In diesem Serum finden sich eine genügende Menge freier, zur Messung geeigneter Blutkörperchen, und die Messung wird dadurch nicht erschwert, daß die Blutzellen zu dicht aneinander liegen. Die Enden werden abgebrochen, ein kleines Tröpfchen Serum wird auf den Objektträger geblasen und mit einem gewöhnlichen großen Deckglas bedeckt. Die Messungen werden mittels eines Okularmikrometers und mit Immersionslinse vorgenommen<sup>1)</sup>. Ohne Auswahl wird der Durchmesser von 100 Blutkörperchen gemessen und der Durchschnittsdurchmesser ausgerechnet. Hernach wird der Tropfen auf Maximum und Minimum durchgesucht und notiert. Maulbeerförmige, sphärische und abnorm geformte Blutzellen müssen natürlich ausgeschlossen bleiben. Besonders wichtig ist es, darüber klar zu sein, daß die kleinen kugelförmigen, dunklen Blutzellen Kunstprodukte sind, so daß man sie nicht messen darf, da man sonst zu kleine Resultate erhält.

Es sei bemerkt, daß Messungen in verschiedenen Medien, Hayems Flüssigkeit u. a. ungenügende Resultate ergeben, da daselbst eine Schrumpfung oder Vergrößerung der Blutzellen eintritt. Betreffend die Messungen in den gewöhnlichen gefärbten Trockenpräparaten, wie sie von den meisten Autoren, und demnach auch von Chauffard, gemacht worden sind, gilt dasselbe, indem man in der Regel durch Schrumpfung beim Eintrocknen zu niedrige Werte erhält und im Einzelfalle nicht weiß, wie wenig oder wie sehr sich diese Momente geltend

<sup>1)</sup> Der Zwischenraum zwischen jedem Teilstrich hat bei meinem Okularmikrometer stets  $1,5 \mu$  bedeutet, indem ich bei den verschiedenen benutzten Mikroskopen die Tubuslänge derart reguliert habe, daß dieser Wert bestehen blieb.

machten. Die Methode kann zu einer größeren Bewertung wohl angewendet werden, aber das einzige genaue Messungsprinzip ist dasjenige, bei welchem die Blutzellen in ihrem eigenen Medium, dem Serum, gemessen werden. Diese Messungen sind aber anstrengend und nehmen viel Zeit in Anspruch.

Um einen Begriff hiervon zu geben, mit welcher Genauigkeit mittels dieser Methode gearbeitet wird, will ich P. Heibergs Durchschnittsfehlerberechnungen anführen. Es verhält sich ja derart, daß die Blutzellen der gesunden und kranken Individuen eine Menge etwas ungleichartiger Individuen bilden, von denen einige etwas größer, andere etwas kleiner sind als der Durchschnitt. Es ist von Heiberg dargelegt, daß sich die Größenvariationen nach dem exponentiellen Fehlergesetz verteilen: es läßt sich daher berechnen, mit welchem Mittelfehler man arbeitet und die Kriterien des Fehlergesetzes lassen sich auf die Genauigkeit der einzelnen Beobachtung anwenden. Auf genaue Messungen gestützt, berechnete Heiberg, daß der Mittelfehler des Durchschnittsdurchmessers bei Messungen von 100 gesunden Individuen ungefähr  $0,05 \mu$  beträgt. Die Genauigkeit ist daher sehr bedeutend. Ein wenig anders sind die Verhältnisse bei Patienten mit Anämie. Es besteht hier Anisozytose, die Blutkörperchen sind in ihrer Größe nicht so gleichmäßig, die Variationen sind größer. Die Folge ist, daß, will man die gleiche Genauigkeit des Durchschnittsdurchmessers erreichen wie bei gesunden, man mehr Blutzellen messen muß, und daß der Mittelfehler bei 100 Messungen größer ist. Bei Patienten mit extremer Anisozytose fand Heiberg den Mittelfehler bei 100 Messungen bis zu zirka  $0,10 \mu$  erhöht. Bei Patienten mit chronischem heredi-

Tabelle 3.

Diameter der Blutkörperchen bei 24 Patienten mit chron. heredit. häm. Ikterus.

| Pt. Nr. | Ge-<br>schlecht  | Alter | Datum | Hb<br>% | Index | Diameter |          |          | Ikterus<br>beurteilt nach<br>Bilirubinämie |
|---------|--|-------|-------|---------|-------|----------|----------|----------|--|
|         |  |       |       |         |       | Größe    | Mittlere | Kleinste |  |
| 1       | ♂<br>+O+ |       |       |         |       |          |          |          |  |

<sup>1)</sup> Möglicherweise ein wenig zu niedrige Werte.

tärem hämolytischem Ikterus, wo die Anisozytose nur leicht oder mäßig ist, kann mit einem zwischen diesen beiden Zahlen sich befindenden Mittelfehler gerechnet werden.

Ich habe nun die Blutzellen bei einer Reihe normaler Menschen gemessen sowohl bei Patienten mit verschiedenen Krankheiten, speziell Anämien verschiedener Art, als bei Patienten mit chronischem hereditärem hämolytischem Ikterus. Die Resultate dieser letzteren Messungen sind in Tabelle 3 angeführt. Setzt man den normalen Durchschnittsdurchmesser auf zirka  $7,8\mu$ , sieht man, daß derselbe bei den Patienten mit chronischem hereditärem hämolytischem Ikterus fast durchweg vermindert ist.

Die Zahl  $7,8\mu$  ist aus Grams Abhandlung über die Größe der roten Blutzellen entnommen. Bei seinen sorgfältigen Untersuchungen fand Gram den Durchschnittsdurchmesser bei normalen zwischen  $8,015\mu$  und  $7,709\mu$ , variierend mit einer Durchschnittszahl von  $7,838\mu$ . Bei den normalen, die ich untersucht habe, habe ich in der Regel Werte gefunden, welche innerhalb der angegebenen Grenze liegen, nur einigemale habe ich Werte gefunden, welche etwas höher, bis  $8,05\mu$ , waren.

Bei einigen Patienten finden sich Werte bis unter  $6\mu$ , also bedeutend vermindert. Die meisten Werte liegen etwas über oder unter  $7\mu$  und sind daher sicher geringer, aber in einem Teil der Fälle sind sie nur um einiges Weniges geringer als bei normalen, und in einem einzelnen Falle findet man voll normale Werte, nämlich  $7,9\mu$ .

In den wenigen Fällen, in denen mehrere Messungen vorgenommen wurden, ist die Größe etwas schwankend, doch nicht mehr als man durch zufällige Variationen erklären könnte.

Vergleicht man in der Tabelle die Hämoglobinwerte mit den Zahlen des Durchschnittsdurchmessers in den verschiedenen Fällen, dann sieht man keinen Parallelismus zwischen dem Grade der Anämie und der Mikrozytose, wenn man auch grob sagen kann, daß, je mehr der Patient angegriffen ist, desto mehr ist die Mikrozytose ausgesprochen.

Ein genaues, deutliches Verhältnis zwischen der Größe des Index und der Größe der Blutzellen kann auch nicht erwiesen werden. Man könnte wohl annehmen, daß die Mikrozytose sich durch einen niederen Index in gleicher Weise manifestieren wird, wie sich die Makrozytose bei perniziöser Anämie durch einen hohen Index auszeichnet. Dies ist jedoch nicht der Fall. Der Index liegt in der Regel um 1. Das entspricht dem Umstande, daß man die Blutkörperchen im Trockenpräparate mit Hämoglobin wohl gefüllt sieht. Doch könnte man, selbst wenn der Index in der Nähe von 1 liegen würde, einen gewissen Parallelismus zwischen der Indexgröße und dem Grade der Mikrozytose erwarten. Ein solcher kann jedoch, wie aus der Tabelle hervorgeht, nicht erwiesen werden, was vielleicht darauf zurückzuführen ist, daß die Indexbestimmungen immer etwas ungenau sind, da die Fehler der Hämoglobinbestimmungen und der Blutzählungen sich hier summieren, so daß zufällige Ungenauigkeiten leicht das Bild verwischen können.

Das Verhältnis zwischen Ikterus und Mikrozytose ist aus dem Grunde beachtenswert, weil es auffallend ist, daß bei anderen Formen des Ikterus der Durchschnittsdurchmesser vergrößert ist. Darüber wird später noch gesprochen werden (Seite 27). Hier soll bloß darauf hingewiesen werden,



daß man bei der Durchsicht der Tabellen ein gesetzmäßiges Verhalten zwischen Ikterus und Mikrozytose nicht finden kann, denn bald ist der Ikterus stark, der Durchschnittsdurchmesser klein (Beobachtung 12 und 24), bald ist es umgekehrt der Fall (Beobachtung 8 und 9).

Wir kommen nun zur Hauptfrage, nämlich: wie soll man die Entstehung der Mikrozytose erklären, und welche Bedeutung kann man diesem Symptome beilegen?

Wir wollen zuerst zur Vergleichung einen Blick auf die Resultate entsprechender Messungen bei anderen Formen der Anämie werfen.

Das Symptom: kleiner Durchschnittsdiameter findet sich wieder bei gewissen Fällen. Aus Grams Abhandlung können wir eine Reihe Beispiele hierfür entnehmen.

So fand dieser bei einer Reihe von Chlorosen durchgehends niedere Werte des Durchschnittsdurchmessers bis zu  $6,99\mu$ . Auch bei Anämien anderer Ätiologie fand er niedere Werte mit  $7\mu$ , so in einigen Fällen von Dysenteria chron., Urticaria chron. und verschiedenen Blutungsanämien (Ulc. ventric., C. uteri, Anaemia post partum). Das sind Werte, die denjenigen entsprechen, welche man bei chronischem hereditärem hämolytischem Ikterus findet, und die sich hiermit vergleichen lassen, da sie mit der gleichen Untersuchungstechnik gefunden wurden. Ich selbst habe hin und wieder niedrige Werte bei verschiedenen anämischen Zuständen vorgefunden, z. B. Ulcus ventriculi c. haematemes. ( $6,9\mu$ ), Placenta praevia ( $7,2\mu$ ), Anämia pseudoleukaemica infantum ( $7,2\mu$ ), Anaemia simplex ( $6,9$  und  $7,5\mu$ ), Morbus Banti ( $7,4\mu$ ) usw., während ich in anderen Fällen der gleichen Leiden ungefähr normale Werte gefunden habe. Dagegen habe ich in gleicher Weise wie Gram bei perniziöser Anämie mit megaloblastischem Regenerationstypus sehr erhöhte Werte (ungefähr  $9\mu$  und darüber) festgestellt.

Das Symptom: kleiner Durchschnittsdiameter ist daher nicht pathognomisch für die Krankheit. Die Mikrozytose ist weiter auf dieselbe Weise wie bei anderen Anämien begleitet von einer mangelnden Einheitlichkeit in der Größe, also Anisozytose. Dies ist in den folgenden 3 Tabellen dargestellt.

**Tabelle 4.**

Größe der Blutkörperchen bei zwei beliebigen, erwachsenen, gesunden Individuen.

| Anzahl $\mu$           | 3—4 | 4—5 | 5—6 | 6—7 | 7—8 | 8—9 | 9—10 | 10—11 | 14—12 |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-------|-------|
| Gesundes Individuum I  |     |     |     |     | 73  | 27  |      |       |       |
| Gesundes Individuum II |     |     |     | 4   | 72  | 24  |      |       |       |

Auf Tabelle 4 ist vorerst behufs Vergleichung eine Verteilung dargestellt, wie sie sich bei zwei beliebigen erwachsenen, gesunden Individuen vorfindet. Die benützten Beispiele können nach den Tabellen von Gram und meinen eigenen Untersuchungen als typisch gelten.

Die Zahlen geben in Prozenten an, wieviele Blutkörperchen innerhalb der verschiedenen Grenzen fallen. Man sieht die relative Gleichheit ihrer Größenverhältnisse.

In Tabelle 5 sind die Resultate von 10 ohne Wahl herausgesuchten Patienten mit chronischem hereditärem hämolytischem Ikterus.

**Tabelle 5.**

Größe der Blutkörperchen bei 10 Patienten mit chron. hered. häm. Ikterus.

| Anzahl $\mu$  | 3—4 | 4—5 | 5—6 | 6—7 | 7—8 | 8—9 | 9—10 | 11—12 | 11—12 |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-------|-------|
| Beobachtung 1 |     |     | 4   | 45  | 32  | 14  | 5    |       |       |
| " 2           |     | 1   | 3   | 31  | 50  | 12  | 3    |       |       |
| " 3           |     |     |     | 28  | 62  | 10  |      |       |       |
| " 7           | 1   | 6   | 2   | 46  | 41  | 2   | 1    |       |       |
| " 9           |     |     |     | 22  | 52  | 18  | 8    |       |       |
| " 10          |     |     |     | 24  | 70  | 6   |      |       |       |
| " 12          |     |     | 1   | 39  | 43  | 13  | 4    |       |       |
| " 13          |     |     |     | 15  | 67  | 18  |      |       |       |
| " 21          |     |     | 4   | 63  | 28  | 5   |      |       |       |
| " 24          |     |     | 13  | 58  | 29  |     |      |       |       |

Aus dieser Tabelle geht vorerst hervor, daß in der Regel die Variationsbreite bedeutend vergrößert ist, indem die Blutkörperchen sich auf verschiedene Größengruppen verteilen, sonst aber finden sich verhältnismäßig wenige große und ebenso verhältnismäßig mehr kleinere Zellen, wobei der Durchschnitt ein wenig nach unten verschoben wird.

Des Vergleichs wegen setze ich noch eine Tabelle (6) hinzu mit einigen Beispielen der Verteilung bei verschiedenen anderen Anämien.

**Tabelle 6.**

Größe der Blutkörperchen bei 7 Patienten mit verschiedenen Anämien.

| Anzahl $\mu$             | 3—4 | 4—5 | 5—6 | 6—7 | 7—8 | 8—9 | 9—10 | 10—11 | 11—12 |
|--------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-------|-------|
| Mb. Banti c. haematemes. |     |     | 4   | 34  | 56  | 6   |      |       |       |
| Ulcus ventric.           |     | 3   | 1   | 50  | 44  | 2   |      |       |       |
| Placenta praevia         |     |     |     | 38  | 60  | 2   |      |       |       |
| Anaemia simplex          |     |     | 3   | 41  | 56  |     |      |       |       |
| Anaemia pern.            |     |     | 3   | 1   | 31  | 28  | 32   | 5     |       |
| Anaemia pern.            |     |     |     | 2   | 16  | 46  | 30   | 6     |       |
| Anaemia pern.            |     |     |     |     | 8   | 12  | 64   | 16    |       |

Die 4 obersten in dieser Tabelle zeigen einen ähnlichen Typus wie Patienten mit chronischem hereditärem hämolytischem Ikterus, die 2 untersten, die perniziösen Anämien, haben den entgegengesetzten Typus, indem die großen Formen hier überwiegen. Bei allen findet sich jedoch eine vermehrte Variationsbreite.

Es könnte aus diesen Analogien naheliegen, die Mikrozytose als eine Regenerationstypus aufzufassen. Wir wissen, daß hier eine forzierte Regeneration von roten Blutkörperchen vorliegt. Die erhöhte Variationsbreite bedeutet wohl, daß nur schwer die gleichartige Type von Blutkörperchen aufrechterhalten kann, und daß die Regeneration in einem solchen Falle eine mikrozytäre Richtung nimmt, ist nichts spezielles.

Chauffard scheint der Mikrozytose eine gewisse primäre Bedeutung in der Pathogenese beigelegt und sie — gleichwie die Resistenzverminderung — als ein Ausdruck einer gewissen geringeren Lebensfähigkeit bei den Blutkörperchen aufgefaßt zu haben. Eine entsprechende Anschauung wird von Naegeli vertreten. Naegeli führt (Handb. d. Blutk. 1919. P. 408) einige besonders wichtige Untersuchungen von Alder an. Die allgemein herrschende Regel (Alder), daß der Hämoglobinindex mit dem Zellenvolumen proportional ist, gilt auch bei chronischem hereditärem hämolytischem Ikterus. Bei 8 Fällen fand Alder, daß das Zellenvolumen trotz des geringen Durchschnittsdiameters nicht vermindert, sondern im Gegenteil etwas erhöht war. Es wurde ein Mittelzellenvolumen von  $100 \mu^3$  gegen  $88 \mu^3$  bei Normalen vorgefunden. Dasselbe fand H. C. Gram bei einem Patienten (isolierter Fall), indem die Hämatokritbestimmung einen Volumenindex von 1,2, 1,3, 1,2 bei entsprechendem Hämoglobinindex von 1,1, 1,2, 1,0 ergab, und bei einem hereditären Fall Volumenindex 0,9 mit Hämoglobinindex 0,9.

Entsprechende Untersuchungen anzustellen, hatte ich persönlich leider keine Gelegenheit, aber es ist hiermit das sehr Wichtige und Charakteristische bewiesen, daß die Blutkörperchen trotz des kleinen Durchschnittsdiameters ein relativ größtes Volumen haben; sie müssen daher eine entsprechende Erhöhung in der Dicke aufweisen. Es handelt sich um kleine, **aber dicke Blutkörperchen**, die Blutkörperchen haben eine mehr **sphärische Form als normal**. Gerade hierin haben wir die Erklärung für den trotz Mikrozytose hohen Hämoglobinindex und dafür, daß die Blutkörperchen in dem Trockenpräparat ein spezielles Aussehen von kleinen, aber mit Hämoglobin stark gefüllten Blutkörperchen haben.

Dies ist gewiß eine absolut spezielle Type von Blutkörperchen, sie kommen jedenfalls nicht bei den anderen genannten Formen von mikrozytotischer Anämie vor, wo das Zellenvolumen (s. Alders und Grams Untersuchungen) relativ sehr gering ist, d. w. s. die Blutkörperchen dünn sind. Dagegen ist das Zellenvolumen bei den perniziösen Anämien groß — größer als im Verhältnis zu der Diametervergrößerung —, es muß also auch hier eine Vergrößerung der Dicke vorliegen.

Naegeli sieht, wie erwähnt, in dieser speziellen Form von Blutkörperchen einen Beweis dafür, daß diese primär verändert und „minderwertig“ sein müssen. Man kann doch kaum die Möglichkeit ausschließen, das Phänomen als ein Regenerationsphänomen zu erklären, umso mehr als die Regenerationsverhältnisse gerade etwas spezielles sind, indem wir einer kongeniten, permanenten, forzierten Knochenaktivität gegenüberstehen gleichzeitig mit einem permanent forzierten Blutzerfall. Wir werden im übrigen später auf dieses Phänomen zurückkommen.

Endlich will ich noch bemerken, daß die Ursache der Mikrozytose theoretisch ja auch auf etwas Spezielles im Plasma zurückgeführt werden könnte. Hamburger (Osmotischer Druck und Ionenlehre I. 1902. S. 930 und weitere) hat sorgfältige Untersuchungen über das Verhältnis zwischen der Größe der Blutzellen und den Veränderungen in dem umgebenden Medium angestellt, aus denen hervorgeht, daß



eine Reihe von Veränderungen in dem umgebenden Medium auch Veränderungen der Größe der Blutzellen hervorruft, am häufigsten (was uns speziell interessiert) dadurch, daß die bikonkaven Formen mehr zu einer sphärischen Form hinneigen, wobei der Durchmesser kleiner wird, aber auch dadurch, daß die Flüssigkeit in oder aus den Blutkörperchen diffundiert. Veränderungen im Kohlensäuregehalt des Blutes, experimentelle Variationen in dessen Wasserstoffionenkonzentration und in dessen osmotischer Spannung sind Beispiele solcher Faktoren welche den Durchschnittsdurchmesser beeinflussen können. Man könnte sich nun denken, daß sich solche Verhältnisse beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus geltend machen und die Ursache der Mikrozytose bildeten, oder man könnte sich denken, daß Stoffe ganz anderer Natur in der Zirkulation vorhanden seien und die Blutkörperchen und deren Form beeinflussen.

Es wäre schwierig, eine solche Hypothese in ausführlicher Weise zu widerlegen oder beweisen. Daß verschiedener Kohlensäuregehalt des Blutes eine Rolle spielen könnte, kann als ausgeschlossen gelten, da die Blutproben vom Kapillarblute stammen, das unter den gleichen Bedingungen entnommen wurde wie das Kontrollblut. Messungen der Wasserstoffionenkonzentration habe ich nicht vorgenommen. Ich kann nur erwähnen, daß ich in einigen Fällen diabetischer Azidose den Mitteldurchmesser innerhalb der oben genannten normalen Grenzen liegend gefunden habe. Dagegen war ich imstande, unter dem lebenswürdigen Beistande des Prof. Henriques die Herabsetzung des Gefrierpunktes und damit auch den osmotischen Druck im Serum von 2 Patienten (Beobachtung 21 und 22) zu bestimmen. Man fand  $\Delta \div 0,636$  und  $\Delta \div 0,633$  im Milzvenenblut entsprechend einem gegenüber dem normalen leicht erhöhten osmotischen Druck, welcher letzterer bekannterweise eine Gefrierpunktherabsetzung bis zu  $\div 0,56$  (Hamburger l. c. p. 456) besitzt. Man findet jedoch bei vielen und verschiedenartigen Krankheitszuständen, z. B. bei Nieren- und Herzkrankheiten, einen weit höheren osmotischen Druck im Serum (Hamburger l. c. p. 470—471), ohne daß etwas davon bekannt wäre, daß hier je Mikrozytose gefunden, und in ausgeprägten Fällen dieser Krankheiten konnte ich selbst nichts hiervon nachweisen.

Ich habe versucht, Blutkörperchen von Patienten mit chronischem hereditärem hämolytischem Ikterus in das Serum Gesunder zu überführen und sie darin zu messen, aber ich konnte die bestehende Mikrozytose weder aufheben, noch überhaupt verändern. Umgekehrt konnte ich auch die Mikrozytose nicht hervorrufen, wenn ich Blutkörperchen gesunder Personen in das Serum von Patienten gebracht habe. Näher habe ich vorläufig leider nicht auf diese Frage eingehen können.

Ich will in diesem Kapitel noch zum Schluß einige Bemerkungen über das Verhältnis zwischen der Größe der Blutkörperchen und Ikterus im allgemeinen machen. Es wurde schon vorher erwähnt, daß beim Retentionsikterus im allgemeinen die Durchschnittsdurchmesser größer werden. Dies hat Gram ursprünglich nachgewiesen und andere, u. a. Chauffard, haben es bestätigt. Gram fand demnach in Fällen von katarrhalischem Ik-

terus Durchschnittswerte zwischen  $8\mu$  und  $8,5\mu$ , und in einem Fall hochgradigsten Ikterus im Anschluß an eine Leberzirrhose war der Durchschnittsdurchmesser  $8,9\mu$ . Ich selbst kann diesen Befund nur bestätigen, indem ich bei Patienten mit starkem Ikterus (Ikt. catarrhalis, Cirrhosis hepatis c. cholangitide, Tumor hepatis usw.) immer den Durchschnittsdurchmesser bis zu  $8,5\mu$  und  $9\mu$  vergrößert gefunden habe. Andererseits sei hervorgehoben, daß der Ikterus tief sein muß, wenn der durchschnittliche Durchmesser deutlich vergrößert sein soll; bei leichten Ikterusfällen habe ich ihn stets innerhalb normaler Grenzen oder nur leicht vergrößert gefunden.

Diese Vergrößerung muß man auf Veränderungen im Plasma beruhend auffassen. Sie ist nicht als Regenerationstypus in der gleichen Weise anzusehen wie z. B. die Makrozytose bei perniziöser Anämie, denn ein Phänomen, das in nahem Parallelismus mit der Stärke des Ikterus steht, mit ihm kommt und schwindet, kann nur durch Veränderungen der im Blute zirkulierenden Blutkörperchen bedingt sein. Dies beobachtete schon Gram, und ich selbst habe in einem Falle chronischer Cholangitis gesehen, wie der Durchschnittsdurchmesser während der akuten Exacerbationen des Ikterus im Laufe weniger Tage gewachsen ist, um mit dem Ikterus wieder herabzugehen. Man findet in diesen Fällen im Blute auch keine für eine Neubildung der Blutzellen sprechenden Zeichen (vitalefarbige rote Blutzellen usw.). Es muß demnach angenommen werden, daß beim Retentionsikterus Stoffe im Blute zirkulieren, welche die Blutkörperchen und deren Diffusionsverhältnisse in der Weise beeinflussen, daß sie größer werden. Welche diese Stoffe sind, weiß man nicht, vielleicht sind es die Gallensäuren. Beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus ist das Symptom Ikterus gewöhnlich sehr schwach (s. Kapitel VII), es gehört in die Gruppe des leichten Ikterus, bei welchem die Größe der Blutkörperchen, wie erwähnt, nicht wesentlich verändert wird. Inzwischen kommen aber im Verlaufe der Krankheit Exazerbationen der Intensität des Ikterus vor, und es wäre von vornherein die Annahme berechtigt, daß dies eine relative Vergrößerung des Durchschnittsdurchmessers bewirken könnte. So könnte man z. B. daran denken, daß eventuelle komplizierende Gallensteinanfalle, die, wie wir sehen werden, häufig sind, einen so starken Ikterus hervorrufen könnten, daß die Mikrozytose hierdurch verdeckt werden könnte. Doch scheinen Beobachtungen dieser Art nicht vorzuliegen.

**Resumé:** 1. Beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus findet man in der Regel — aber nicht immer — eine ausgesprochene Mikrozytose, derart, daß der Durchschnittsdurchmesser der roten Blutzellen verkleinert ist.

2. Dagegen ist das Zellenvolumen nicht vermindert, so daß die Blutkörperchen dicker als normal sind, d. h. eine mehr sphärische Form haben.

3. Die spezielle Form der Blutkörperchen könnte rein theoretisch aufgefaßt werden als eine primäre Anomalie oder als eine spezielle Regenerationstypus oder eventuell als entstanden durch die Einwirkung gewisser im Umlauf vorkommender (hypothetischer) Stoffe auf die Blutkörperchen.

## Kapitel V.

### Die herabgesetzte osmotische Resistenz der roten Blutkörperchen.

Den ersten Nachweis des Symptomes hat Chauffard geliefert. Wie schon vorher erwähnt wurde, fand er in zwei hereditären und einem isolierten, aber angeborenen Falle, daß die roten Blutzellen bei der Resistenzbestimmung nach der von Hamburger angegebenen Methode ihr Hämoglobin bei bedeutend höheren NaCl-Konzentrationen abgab, als es die Konzentrationsgrenze ist, bei welcher normaler Weise die beginnende Hämolyse stattfindet, d. h. daß die osmotische Resistenz der roten Blutzellen herabgesetzt war.

Chauffard benannte das Symptom „fragilité globulaire“ und deutete es dahin, daß die Blutzellen spröder und weniger widerstandsfähig wären als normal. Seitdem bildet das Symptom einen wichtigen Bestandteil in dem Bilde der Krankheit. Es ist, trotz vereinzelter Mitteilungen über Fälle, in denen es nicht vorhanden war, ein fast konstantes Symptom, dessen diagnostischer Wert außer Frage steht. Dagegen sind die Ansichten über die pathogenetische Bedeutung noch geteilt.

Die Diskussion hierüber will ich vorläufig zurückstellen. Im vorliegenden Kapitel wird nur das Vorkommen des Symptoms beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus und eine Reihe von Tatsachen geschildert werden, welche zu seiner Erläuterung dienen.

Bevor wir weitergehen, wollen wir einige orientierende Bemerkungen darüber vorausschicken, was unter der Resistenz der Blutkörperchen verstanden wird, sowie über die angewendeten Untersuchungsmethoden.

Alle Agentien, die imstande sind, die roten Blutzellen zu zerstören, lassen sich zur Messung der Resistenz der letzteren insofern anwenden, als man die Minimaldosis des betreffenden Agens festsetzt, die imstande ist, die beginnende Hämolyse hervorzurufen. Zu einer solchen Probe eignen sich jedoch nur gewisse Stoffe. Hierzu gehört destilliertes Wasser, und die Bestimmung der Resistenz destilliertem Wasser oder hypotonischen Salzlösungen gegenüber haben die größte Rolle gespielt und weiteste Ausdehnung gefunden. Es ist bekannt, daß die roten Blutzellen fast momentan im destillierten Wasser hämolytisch werden, daß das Hämoglobin im Wasser aufgelöst wird, und dieses eine durchsichtige, klare, rote Farbe (Lackblut) erhält. Werden die Blutkörperchen in physiologischer NaCl aufgeschlemmt, geschieht dies nicht. Die Ausschwämmung bleibt undurchsichtig, und beim Hinstellen werden die roten Blutzellen sedimentiert, wobei die oberhalb stehende Flüssigkeit klar bleibt, durch das Hämoglobin nicht gefärbt wird. Wenn man sich nun eine Reihe von NaCl-Lösungen in steigenden Konzentrationen von destilliertem Wasser bis zu 0,9 % darstellt und untersucht, wie sich die Blutkörperchen diesen gegenüber verhalten, zeigt es sich, daß sie bei einer gewissen Konzentration z. B. 0,44 % zu hämolytisch beginnen, bei den folgenden niederen Konzentrationen wird die Hämolyse stärker und bei einer gewissen Grenze, z. B. 0,34 %, ist sie anscheinend total, in der gleichen Weise wie im destillierten Wasser.

Dieses Verhalten liegt denjenigen Methoden zugrunde, mittels welcher man die osmotische Resistenz der Blutzellen oder deren Resistenz gegenüber hypotonischen NaCl-Lösungen bestimmt; da die anderen Mittel, die zur Resistenzbestimmung verwendet wurden (Säuren, Basen, hämolytische Sera, Saponin, Kälte usw.) nicht die gleiche Bedeutung beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus erlangt haben wie die hypertonischen NaCl-Lösungen, will ich mich darauf be-



schränken, ausführlich die Technik der letzteren zu beschreiben, und wenn in den folgenden Kapiteln von der Resistenz der Blutzellen gesprochen wird, meint man hiermit immer die Resistenz gegenüber hypotonischen NaCl-Lösungen.

Als klinische Untersuchungsmethode reicht die Resistenzbestimmung zurück auf Duncan (1867), in ihrer heute angewendeten Form wohl bis auf die ursprünglich von Hamburger (1883) eingeführten Prinzipien und wird nur teils aus diesem Grunde, teils weil Hamburger mit den Methoden zur verschiedenen Zwecken gearbeitet, sie wiederholt modifiziert und ausgestaltet hat, in der Regel als Hamburger Methode bezeichnet. Außerdem haben v. Limbeck, Mosse, Viola u. a. m. sich um die Methode verdient gemacht, u. a. durch die Einführung der Begriffe Minimumresistenz, Maximumresistenz und Mittelresistenz. Für allgemeinen klinischen Gebrauch ist sie bald mit dieser, bald mit jener Änderung von Vaquez und Ribierre, Itami und Pratt, Widal und seiner Schule sowie vielen anderen ausgestaltet worden. Verlassen sind die mikroskopischen Methoden oder Zahlmethoden (Malassez, ChaneI, Janowsky, Jakuszewsky u. a.).

### Meine eigene Technik.

Zur Probe wird eine Serie NaCl-Lösungen benutzt von 0,9 % ab mit einer Differenz von 0,02 zwischen jeder Lösung (0,10 %, 0,12 %, 0,14 % usw.). Es ist das beste, diese Salzlösungen in besonderen Flaschen fertiggestellt zu halten, doch muß man hin und wieder wegen Verdampfung, Verunreinigung usw. die Lösungen erneuern. Neue Lösungen werden nach folgendem Rezept hergestellt: 10 g reines, gut getrocknetes Kochsalz wird in destilliertem Wasser ad 100 cm<sup>3</sup> gelöst. Man hat dann eine 10%ige Stammlösung (Volumenprozent). Mit dieser Stammlösung werden nun die verschiedenen der Reihe nach bereitet. Eine 0,30%ige Lösung bekommt man z. B., wenn man in einem Meßkolben 3 cm<sup>3</sup> der Stammlösung bis auf 100 cm<sup>3</sup> verdünnt; eine 0,32%ige Lösung, wenn man 3,2 cm<sup>3</sup> zum selben Volumen verdünnt usw.

Das Blut wird zur Untersuchung in gewöhnlicher Weise mittels Kanüle der Armvene entnommen. Je ein Reagenzglas, welches, um die Gerinnung zu verhindern, zirka  $\frac{1}{2}$  cm<sup>3</sup> (10 Tropfen) einer 3 % Natriumzitratlösung oder besser — was ich später anwendete — 3 Tropfen einer 3 % Natriumoxalatlösung enthält, werden unter leichtem Schütteln 5 cm<sup>3</sup> Blut entleert. Nach der Zentrifugierung wird das Plasma mit gewöhnlicher Pipette abpipettiert und die verbleibenden Blutkörperchen sind nun ohne jede Auswaschung zur Probe fertig.

Die Untersuchung geschieht in der Weise, daß 2 cm<sup>3</sup> jeder Lösung der Reihe nach in eine Serie Zwergreagenzgläser (in dazu geeigneten, langen Ständern) abpipettiert werden, indem man, je nach der Untersuchung, die man vornehmen soll und dem Resultate, das man erwartet, ein kürzeres oder längeres Stück der Skala benutzt. In der Regel kann man sich mit einem kürzeren Stücke begnügen; bei gesunden Individuen ist demnach die Reihe zwischen 0,50 und 0,30 genügend.

In jedes dieser Zwergreagenzgläser wird nun ein Tropfen der Blutkörperchen gebracht, indem die abzentrifugierten Blutkörperchen mittels einer gewöhnlichen Pipette aufgesaugt und in das Glas ausgepustet werden. Die Gläschen werden geschüttelt und bei gewöhnlicher Zimmertemperatur hingestellt. Unmittelbar nachdem die Gläschen geschüttelt wurden, sieht man, daß in den niedrigsten Teilen der Reihe (den niedrigen Konzentrationen) die Hämolyse eintritt. Die Gläschen werden durchscheinbar. In dem höheren Ende der Reihe (den höheren Konzentrationen) verbleiben die Gläschen undurchsichtig. In dem mittleren Teil der Reihe sind die Gläser zum Teil durchsichtig, in der Intensität nach oben abnehmend. Hier ist die Hämolyse partiell. Deutlicher sieht man das Verhalten, wenn die Gläschen längere Zeit gestanden und sedimentiert sind. In den niedrigsten Konzentrationen ist die Hämolyse total und kein Bodensatz; hernach kommen einige Gläschen mit kräftiger Hämolyse, aber der geringe Bodensatz der nicht hämolysierten Blutkörperchen zeigt doch, daß diese nicht vollständig ist, in den folgenden Gläschen ist der Bodensatz reichlicher, die Hämolyse geringer, und dies wird so weit fortgesetzt, bis in den obersten Gläschen alle Blutkörperchen zu Boden gefallen und keine aufgelöst sind.

Das Resultat kann man schon nach Verlauf zweier Stunden ablesen, wenn die Sedimentierung begonnen hat. Besser ist es, man wartet, bis die Sedimentierung abgeschlossen ist. In der Regel stellte ich die Probe an dem einen Tag an und las am nächsten Morgen ab.

Zur Bestimmung des Grades der Hämolyse in den verschiedenen Gläschen benutzte ich die Bezeichnung Spur, +, ++, +++, ++++ und total, was im großen und ganzen entspricht 0%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% und 100% Hämolyse, und als Punkte, die von besonderer Wichtigkeit waren, habe ich als beginnende Hämolyse die NaCl-Konzentrationen in dem ersten Glase bezeichnet, in welchem eine sichtbare Hämolyse zu verzeichnen war, als halbe Hämolyse dasjenige Glas, in welchem zirka 50% des Blutes hämolyisiert war und als totale Hämolyse dasjenige erste Glas, in welchem makroskopisch ein Bodensatz nicht zu sehen war. Es entspricht dies den Ausdrücken „Minimumresistenz; Mittel- und Maximumresistenz“. Um dies zu beleuchten, soll folgendes Beispiel eines normalen Individuums angeführt werden.

**Tabelle 7.**  
Resistenz bei einem beliebigen gesunden Individuum.

| % NaCl   | 0,50 | 0,48 | 0,46 | 0,44 | 0,42 | 0,40 | 0,38 | 0,36 | 0,34 | 0,32 | 0,30 |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Hämolyse | 0    | 0    | 0    | Sp.  | +    | ++   | +++  | ++++ | ++++ | ++++ | tot. |
|          |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | tot. |

Hier beginnt die Hämolyse bei 0,44% und ist total bei 32%, bei 0,38% ist die halbe Hämolyse, da die Blutzellen zur Hälfte ihr Hämoglobin abgegeben haben. Bei einzelnen Gelegenheiten, wo ich aus dem einen oder anderen Grunde nur eine ganz geringe Blutmenge zur Verfügung hatte, habe ich mir eine besondere Technik -- eine Mikromethode -- geschaffen, so daß ich eine Bestimmung mit nur wenigen Tropfen Blut vornehmen konnte. Doch arbeitet die Methode nicht mit der gleichen Präzision. 5 Tropfen Blut vom Ohrfläppchen tropft man in ein kleines Reagenzglas mit 1 Tropfen 1% Natriumoxalat. Hernach Zentrifugierung, Abpipettierung und Aufsaugung der Blutkörperchen in eine kleine kalibrierte Pipette. In einer Reihe spitzer Zwergreagenzgläser befinden sich je 5 Tropfen der NaCl-Lösungen, und in jede Lösung werden 5 mm<sup>3</sup> Blutkörperchen gebracht. Ist die Blutkörperchenmenge zu gering (z. B. bei Anämie), benutzt man jedes 2. Glas der Skala. Abgelesen wird in gewöhnlicher Weise.

#### Praktische Bemerkungen über die Methode.

Während der Arbeit mit der Methode wurde ich auf eine Reihe von Umständen aufmerksam, welche für deren praktische Anwendung von großer Bedeutung sind und die zu wesentlichen Fehlerquellen werden können.

Mechanische Überlastung. Die Defibrinierung durch Schütteln, so wie sie von vielen geübt wird, ist nicht zweckentsprechend, da hierbei die Blutkörperchen mechanisch geschädigt werden können, welche Schädigung sich dadurch kenntlich macht, daß im Hämolyseversuch die Grenze der beginnenden Hämolyse nach oben verschoben wird, die Hämolyse wird herabgesetzt. Als Beispiel wird folgender Versuch beigelegt, bei welchem das Zitratblut mit Glasperlen 1/2 Minute kräftig geschüttelt wurde.

**Tabelle 8.**  
Einfluß des Schüttelns auf die Resistenz normaler Blutkörperchen.

| % NaCl             | 0,54 | 0,52 | 0,50 | 0,48 | 0,46 | 0,44 | 0,42 | 0,40 | 0,38 | 0,36 | 0,34 | 0,32 |
|--------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Vor dem Schütteln  | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | Sp.  | +    | +++  | ++++ | ++++ | tot. | tot. |
| Nach dem Schütteln | 0    | ?    | Sp.  | Sp.  | Sp.  | +    | +    | +++  | ++++ | ++++ | tot. | tot. |

Die Wirkung ist hier deutlich erkennbar, kann jedoch noch mehr ausgeprägt sein, wenn die Blutkörperchen von vornherein, z. B. beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus in ihrer Resistenz herabgesetzt sind.

Tabelle 9.

Einfluß der Aufbewahrung auf die Resistenz. Blut

Kontrollgl.

| % NaCl      | 0,90 | 0,78 | 0,76 | 0,74 | 0,72 | 0,70 | 0,68 | 0,66 | 0,64 | 0,62 | 0,60 | 0,58 | 0,56 | 0,5 |
|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| Sofort      | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0   |
| 24 Std.     | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0   |
| 2 × 24 Std. | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0   |
| 3 × 24 Std. | 0    | ?    | ?    | ?    | ?    | Sp.  | Sp.  | Sp.  | Sp.  | Sp.  | Sp.  | Sp.  | +    | +   |
| 4 × 24 Std. | Sp.  | Sp.  | Sp.  | Sp.  | Sp.  | +    | +    | +    | +    | ++   | ++   | ++   | ++   | +   |

Tabelle 10.

Einfluß der Aufbewahrung und der Temperatur auf die Resistenz

Kontrollgl.

| NaCl       | 0,90 | 0,78 | 0,76 | 0,74 | 0,72 | 0,70 | 0,68 | 0,66 | 0,64 | 0,62 | 0,60 | 0,58 | 0 |
|------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|---|
| Sofort     | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0 |
| 16 Stunden | Sp.  | Sp.  | Sp.  | Sp.  | Sp.  | Sp.  | Sp.  | Sp.  | Sp.  | Sp.  | Sp.  | Sp.  | S |

Die Gerinnung. Ein teilweise geronnenes Blut ist zur Resistenzbestimmung nicht zu gebrauchen. Die Gerinnung bedeutet eine mechanische Schädigung der Blutzellen, welche erst richtig hervortritt, wenn man durch Schütteln versucht, ein Gerinnsel zu zerteilen. Hierbei wird ein Teil der Blutzellen zerrieben, so daß man bei der Zentrifugierung ein hämoglobinfarbiges Serum erhält, also eine Hämolyse. Wird solches zum Teile koagulierte Blut zur Resistenzbestimmung verwendet, bekommt man fast immer eine Herabsetzung der Resistenz, die unter gewissen Umständen so tief werden kann, daß in allen Gläschen bis zu 0,90 % eine Hämolyse bemerkbar ist. Deshalb ist auch Armvenenblut, das schneller entleert wird, günstiger als das Blut vom Ohre, in welchem, wenn größere Mengen zur Verwendung kommen sollen, es häufig zur Gerinnung kommt, zumal man auch durch Druck u. a. leicht die Blutzellen noch mehr beschädigen kann. Verwendet man zu seiner Untersuchung Blut, das durch Schütteln defibriniert worden ist, wird man leicht zwei Fehlerquellen summieren, nämlich das Schütteln und die Gerinnung, da während der Defibrinierung es leicht zu kleinen Gerinnseln im Blute kommen kann.

Die Auswaschung. Ich habe auch, um die Blutzellen nicht mechanisch zu schädigen, jede Auswaschung derselben mit NaCl-Lösung, wie sie oft vorgenommen wird, unterlassen. Außerdem erspart man hierbei Zeit und Arbeit. In der Regel erhält man gleiche Werte, ob man gewaschen hat oder nicht. Zuweilen jedoch kann eine Verschiebung der Grenze für die beginnende Hämolyse nach oben stattfinden, nicht so sehr bei gesunden Individuen als bei solchen, deren Blutzellen durch gewisse andere Umstände bereits vorweg etwas spröde sind. Die geringe Menge Plasma (Zitrat-, Oxalat-), welche, wenn die Auswaschung unterlassen wird, an den Blutkörperchen klebt und mit diesen in die Probegläschen gebracht wird, spielt hinsichtlich des osmotischen Druckes keine Rolle, da es diesen nicht derart zu verändern imstande ist, daß eine Wirkung beobachtet werden könnte. Schädliche hämolysierende Stoffe im Plasma, die vermutungsweise sich geltend machen könnten, sind nicht bekannt. Dagegen gewährt das Plasma den Blutzellen einen gewissen Schutz, ein Umstand, den besonders Widal und seine Schule hervorgehoben hat. Das Vorhandensein einer relativ größeren Menge von Plasma kann die Resistenzgrenzen etwas nach unten verschieben, und eine eventuell vorhandene geringe Resistenzherabsetzung wird hierdurch verdeckt. Widal und seine Schule legten deshalb Gewicht darauf, durch Zentrifugierung und Abpipettierung des Plasmas dessen Menge zu vermindern („procédé des hématies déplasmatisées“). Ich habe bei meiner Technik dasselbe Prinzip aufrechterhalten.



ndem Individuum. Aufbewahrung bei Zimmertemperatur.

| 2 | 0,50 | 0,48 | 0,46 | 0,44 | 0,42 | 0,40 | 0,38 | 0,36 | 0,34 | 0,32 |
|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|   | 0    | 0    | 0    | +    | ++   | +++  | ++++ | ++++ | tot. | tot. |
|   | 0    | 0    | 0    | +    | ++   | +++  | ++++ | ++++ | tot. | tot. |
|   | Sp.  | Sp.  | +    | +    | ++   | +++  | ++++ | ++++ | tot. | tot. |
|   | ++   | ++   | ++   | +++  | +++  | +++  | +    | +    | tot. | tot. |
| + | +    | +    | +    | +    | +    | +    | +    | +    | +    | +    |

von gesundem Individuum. Aufbewahrung bei 38° C.

|  | 0,52 | 0,50 | 0,48 | 0,46 | 0,44 | 0,42 | 0,40 | 0,38 | 0,36 | 0,34 | 0,32 |
|--|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|  | 0    | 0    | 0    | 0    | +    | ++   | +++  | ++++ | ++++ | tot. | tot. |
|  | Sp.  | +    | +    | +    | ++   | +++  | +++  | +++  | +    | +    | +    |

Das Hinstellen. Es ist notwendig, zur Untersuchung nur frisches Blut zu benutzen, da das Blut durch zu langen Aufschub in seiner Resistenz geschädigt und herabgesetzt wird. In den ersten Stunden findet allerdings eine solche Schädigung nicht statt. Aus einer früheren Arbeit (Faber und Meulengracht) wird eine Tabelle angeführt (Tabelle 9), welche zeigt, wie das Blut bei allgemeiner Zimmertemperatur beim Hinstellen verändert und die Resistenz herabgesetzt wird. Man sieht, wie die Grenze für die beginnende Hämolyse von 2 Tagen ab sukzessiv nach oben rückt, so daß nach 4 Tagen eine spontane Hämolyse des Blutes stattfindet und in allen Probegläsern zu sehen ist. Gleichzeitig mit dem Hinaufrücken der Grenze für den Beginn der Hämolyse geht die Grenze der totalen Hämolyse in der gleichen Richtung, wenn auch in bedeutend langsamerem Tempo. Dies mahnt zur Vorsicht hinsichtlich der Aufbewahrung des Blutes, selbst wenn in dem betreffenden Versuch irgendwelche Veränderungen innerhalb des ersten Tages nicht zu verzeichnen sind.

Läßt man das Blut bei höherer Temperatur stehen, tritt die Beschädigung viel schneller ein (Faber und Meulengracht). In der Tabelle 10 sieht man, mit welcher Schnelligkeit dies geschieht, wenn man dasselbe Blut bei 38° C stehen läßt. Es ist deshalb unerläßlich, an heißen Sommertagen z. B. größere Vorsicht beim Hinstellen einzuhalten als sonst. Die Aufbewahrung an kühler Stätte (oder im Eisschrank) ist zweckmäßig, wenn man die Untersuchung nicht am gleichen Tage durchführen kann.

Da der Hämolyseprozeß, selbst mit hypotonischen Lösungen, von der Temperatur unabhängig ist, bleibt es sich gleich, ob man die Probegläser hinstellt bei etwas höherer oder niedrigerer Temperatur, wenn sie bloß der gewöhnlichen Zimmertemperatur nahekommt, am besten doch etwas niedriger ist.

Venöses Blut. Hamburger<sup>1)</sup> wußte, daß eine starke künstliche Übersättigung des Blutes mit CO<sub>2</sub> die Resistenz herabsetzt, und ich dachte mir, daß die beim Aderlaß angewendete Stauung auch einen solchen Einfluß auf die Resistenz der dadurch gewonnenen Blutzellen üben könnte. Es zeigte sich jedoch, daß selbst nach einer Stauung von 5 Minuten dies nicht der Fall war, da das Blut wohl durch das Schütteln wieder mit Sauerstoff versehen wurde.

Unter Beobachtung dieser Vorsichtsmaßregeln ist die Methode verläßlich und die Zahlen gleichmäßig bis zu einem solchen Grade, daß, wenn man mit demselben Blute eine Reihe von Bestimmungen hintereinander macht, man, prak-

<sup>1)</sup> Osmotischer Druck und Ionenlehre I. 1902 pag. 261.

fisch genommen, vollständig gleiche Werte in jedem der Probegläschen erhält, und dasselbe ist der Fall, wenn man bei demselben Individuum wiederholte, unmittelbar einander folgende Proben anstellt.

Nähere Analyse des Resistenzphänomens im allgemeinen.

Es liegt außerhalb meines Planes, näher auf den physikalisch-chemischen Prozeß, der der Hämolyse zugrunde liegt, einzugehen. Ich will mich auf einige Bemerkungen beschränken.

Um eine Vorstellung davon zu bilden, was bei der Hämolyse vor sich geht, denken wir uns die einzelne Blutzelle von der hypotonischen Lösung beeinflusst. Bei direkter mikroskopischer Beobachtung — indem man vom Rande eines Deckglases destilliertes Wasser zu einem in einer z. B. 0,9 % NaCl-Lösung aufgeschwemmten Blute zufließen läßt — sieht man, wie die Blutkörperchen, je nachdem das destillierte Wasser vordringt, sukzessive bleicher, „ausgelaugt“, werden und zum Schlusse ganz unsichtbar sind. Gleichzeitig mit der Auslaugung beobachtet man eine äußerst geringe Vergrößerung der Blutzellen.

Diesen Prozeß erklärt Hamburger<sup>1)</sup> auf folgende Weise. Er stellt sich das Blutkörperchen als von einer protoplasmatischen, semipermeablen Membran umgeben vor, innerhalb welcher in den Maschen eines protoplasmatischen Netzwerkes das Hämoglobin und die übrigen Bestandteile der Blutzelle sich in Lösung befinden. Er glaubt daher, daß die Hämolyse in den hypotonischen NaCl-Lösungen darauf beruht, daß die Blutzelle auf Grund des osmotischen Druckunterschiedes innerhalb und außerhalb derselben das Wasser der hypotonischen Lösung aufnimmt und sich ausdehnt. An einer gewissen Grenze sollte nun das Hämoglobin durch die infolge der Dehnung undicht gewordene (geborstene) Membran austreten.

Gegen diese rein mechanische Erklärung von Hamburger wurden viele Einwendungen gemacht. Seine Theorie über den Bau der Blutzelle wurde selbst mit den von Overton und Meyer eingeführten Modifikationen, nach welchen die Membran lipoidartiger Natur wäre, als nicht genügend angesehen. Martin Fischer (Das Oedem 1910) hat eine neue Theorie aufgestellt. Nach dieser soll die Blutzelle als ein System von Kolloiden angesehen werden, innerhalb welcher sich die Stoffe in der Blutzelle (Eiweißkörper, Lezithin, Cholesterin, Hämoglobin) in gegenseitiger Adsorptionsverbindung befinden sollen. Das Hämoglobin wäre danach durch Adsorptionsbindung an die übrigen kolloiden Bestandteile in der Blutzelle gebunden, und hierdurch ohne Mitwirkung einer Membran in der Blutzelle festgehalten. Die Hämolyse durch hypotonische NaCl-Lösungen wäre so nach verursacht durch eine von diesen hervorgerufene Veränderung der Adsorptionsbedingungen mit Lösung des Hämoglobins. Es wäre danach das Phänomen in eine Klasse mit anderen in der Kolloidchemie bekannten Erscheinungen zu setzen.

Wir werden auf diese Verhältnisse nicht näher eingehen, um so weniger, als ein tieferes Verständnis des Wesens der Hämolyse ein Problem für sich ist, das zur Lösung der Frage, die wir uns gestellt haben und die im Folgenden auseinanderzusetzen soll, nicht notwendig ist.

Gehen wir nun zur Analyse des Resistenzphänomens über, so wie es sich uns bei der Resistenzprüfung darstellt, wird es zweckmäßig sein, das früher angewendete Beispiel, Tabelle 11, in Erinnerung zu bringen.

Nach der hier angewendeten, auf direkter makroskopischer Beobachtung beruhenden Ablesung der Hämolyse beginnt in dem betreffenden Falle die Hämolyse bei 0,44 % und wird vollständig bei 0,32 %. In den dazwischenliegenden Gläsern ist die Hämolyse nur eine teilweise, indem die Farbe von 0,44 % angefangen, immer röter wird, der Bodensatz dagegen sukzessive abnimmt. Untersucht man diesen Bodensatz mikroskopisch, sieht

<sup>1)</sup> Osmotischer Druck und Ionenlehre I. 1902, pag. 202 u. w.

Tabelle 11.

Resistenz bei einem beliebigen gesunden Individuum.

| % NaCl   | 0,50 | 0,48 | 0,46 | 0,44 | 0,42 | 0,40 | 0,38 | 0,36 | 0,34 | 0,32 | 0,30 |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Hämolyse | 0    | 0    | 0    | Sp.  | +    | ++   | +++  | ++++ | ++++ | tot. | tot. |

man, daß er aus Blutkörperchen besteht, von denen einige intakt und voll hämoglobinhaltig erscheinen, andere bleicher, und wieder andere ganz bleich sind (Stromata). Man beobachtet hierbei zweierlei: einmal daß einige Blutkörperchen ersichtlich resistenter sind als die anderen, ferner daß für die einzelne Blutzelle keine bestimmte Grenze der Konzentration gegeben ist, bei welcher es sich plötzlich auslaugt, sondern daß die Auslaugung sukzessive mit dem Sinken der Konzentration vor sich geht.

Die Grenze 0,32 % für die vollständige Hämolyse bedeutet, daß bei dieser Konzentration der Niederschlag makroskopisch verschwunden ist. Sucht man mikroskopisch nach einem solchen Niederschlag in diesem und den folgenden Gläschen, dann zeigt es sich, daß man auch hier eine bedeutende Menge wohl erhaltener und teilweise ausgelaugter Blutzellen vorfindet. Dies setzt sich noch durch einige Gläser fort, so daß man späterhin nur einige wenige, fast ganz ausgelaugte Blutzellen, zum Schlusse dann gar keine mehr, vorfindet. Die Grenze für die totale Hämolyse müßte da in Wirklichkeit noch weit tiefer gesetzt werden, so weit noch ein mikroskopischer Niederschlag sich vorfindet.

Auf der entgegengesetzten Seite der Reihe ist bei 0,46 % keine direkt sichtbare Hämolyse oder nur eine sehr zweifelhafte zu beobachten. Spektroskopisch findet man jedoch freies Hämoglobin in der Flüssigkeit, und dies setzt sich bei abnehmendem Grade durch eine Reihe von Gläschen nach aufwärts fort. Die Grenze der beginnenden Hämolyse soll daher einige Gläser höher gesetzt werden, so lange das Hämoglobinspektrum noch sichtbar ist.

Diese Beobachtungen lassen uns nun das Hämolysephänomen in folgender Beleuchtung erscheinen: Die Blutzellen bilden einen Haufen Einzelindividuen, von denen einige mehr, die anderen weniger resistent sind. Die letzteren beginnen am zeitigsten ihr Hämoglobin abzugeben, die ersteren halten es länger zurück. Es besteht demnach eine physiologische Variationsbreite.

Bei unseren Resistenzuntersuchungen suchen wir die äußersten Grenzpunkte der Variationsbreite — Maximum- und Minimumresistenz — und eine Mittelresistenz zu bestimmen, bei welcher sich der Hauptteil der Blutzellen ansammelt. Mit Hinsicht auf das oben erwähnte Verhalten müßten theoretisch die äußersten Punkte mikroskopisch und spektroskopisch bestimmt werden. Aus praktischen Gründen ist dies jedoch schwer durchführbar, diese wahren äußersten Punkte zu bestimmen, weshalb man sich auf eine direkte makroskopische Ablesung beschränkt, so wie ich zu Wege gegangen bin; d. h. die äußersten Grenzen liegen dabei ein wenig zu weit medial.



Den Abstand zwischen den zwei äußersten Punkten nennt man nach Hamburger u. a. die „Resistenzbreite“. Die Auffassung derselben als einer physiologischen Variationsbreite wird noch deutlicher klargelegt, wenn man den Hämolyseversuch in anderer Weise abliest und verzeichnet, als dies allgemein geschieht.

Wenn wir in dem angeführten Beispiele die Hämolyse in den einzelnen Gläsern zahlenmäßig, so weit sich dies kolorimetrisch<sup>1)</sup> tun läßt, nach einer Verdünnungsskala ablesen, bekommen wir folgende Zahlen:

**Tabelle 12.**

Blutkörperchen von einem beliebigen gesunden Individuum.

| % NaCl   | 0,50 | 0,48 | 0,46 | 0,44 | 0,42 | 0,40 | 0,38 | 0,36 | 0,34 | 0,32 | 0,30 |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Hämolyse | 0    | 0    | 0    | 0    | 10   | 25   | 55   | 85   | 95   | 100  | 100  |

Umschreibt man danach diese Tabelle in der Weise, daß man die Blutzellen in Resistenzklassen zwischen den einzelnen NaCl-Lösungen verteilt, erhält man folgende Zahlen:

**Tabelle 13.**

Blutkörperchen von einem beliebigen gesunden Individuum.

| % NaCl                         | 0,50<br>—0,48 | 0,48<br>—0,46 | 0,46<br>—0,44 | 0,44<br>—0,42 | 0,42<br>—0,40 | 0,40<br>—0,38 | 0,38<br>—0,36 | 0,36<br>—0,34 | 0,34<br>—0,32 | 0,32<br>—0,30 |
|--------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Prozentzahl der Blutkörperchen | 0             | 0             | 0             | 10            | 15            | 30            | 30            | 10            | 5             | 0             |

Man sieht, wie sich der Hauptteil der Blutkörperchen um eine Mittelresistenz sammelt, welche um 0,38 liegt und wie er nach beiden Richtungen, nach oben und unten, sich verteilt. Diese Art der Registrierung, welche eigentlich die Verhältnisse besser zum Ausdruck bringt als die übliche Form, ist jedoch viel umständlicher und läßt sich zum praktischen Gebrauch nicht anwenden, da eine genaue kolorimetrische Ablesung der Hämolyse in den verschiedenen Gläsern zu viel Zeit in Anspruch nimmt, besonders da man auf Grund der individuellen Variationen in der Färbekraft der verschiedenen Individuen eine feste Farbenskala nicht benutzen darf.

Wenn auch die Tabelle 13 ein den bestehenden Verhältnissen vollständig entsprechendes Bild nicht abgibt, weil die Resistenz des einzelnen Blutkörperchens sich bei einem bestimmten Punkt nicht feststellen läßt, da er sein Hämoglobin nicht bei diesem Punkte plötzlich abgibt, sondern es erst durch verschiedene Konzentrationen sukzessive verliert, so zeigt sie uns doch, daß hier eine Analogie mit anderen physiologischen Variationen vorliegt, wie sie sich z. B. auch in der verschiedenen Größe der Blutzellen

<sup>1)</sup> In dem untersten Glase mit fast totaler Hämolyse ist eine solche kolorimetrische Ablesung schwierig, da die Farbenintensität zu stark ist. Man kann sich da entweder durch Verdünnung auf 1 cm<sup>3</sup> der Flüssigkeit helfen, oder man kann den Bodensatz abzentrifugieren, diesen in 2 cm<sup>3</sup> Wasser auflösen und so die Menge der nicht hämolysierten Blutkörperchen bestimmen.

abspielt; es fanden sich (s. Kapitel IV) bei normalen Individuen einige etwas größere, dann wieder etwas kleinere Blutzellen, die sich um einen Durchschnittswert reihten. In solcher Weise sind ja vielleicht die Verschiedenheiten in der Resistenz als Ausdruck zufälliger Variationen aufzufassen, selbst wenn es nicht ausgeschlossen werden kann, daß sie mit dem verschiedenen Alter, der verschiedenen Vitalität der Blutzellen u. a. mehr systematisch in Zusammenhang zu bringen wären.

Es ist wichtig, wie wir noch später zeigen werden, dieses Verständnis der Resistenzerscheinung festzuhalten. Es zeigt sich nämlich, daß die Methoden, welche darauf ausgehen, nur einen einzigen Punkt in der Hämolysereihe zu bestimmen, mangelhaft und für die Praxis unbrauchbar sind. Zahlreiche Autoren haben so danach eine lange Zeit hindurch nur die Minimumresistenz bestimmt und geglaubt, hierin einen Ausdruck der ganzen Resistenz zu finden. Man muß mit Vaquez und Ribierre, Lang, Itami und Pratt, Rosenthal u. a. das absolut Fehlerhafte hierin hervorheben. Es ist, wie wir später sehen werden, sehr leicht möglich, daß eine herabgesetzte Minimumresistenz gleichzeitig mit einer erhöhten Maximumresistenz vorhanden ist, so daß man in solchen Fällen aus der ersteren auf eine Herabsetzung der Resistenz in toto nicht schließen dürfte. Gleichfalls ungenügend sind die Methoden, welche nur die Maximumresistenz oder eine damit fast übereinstimmende „Plurimumresistenz“ (Cohnreich) bestimmen. Besser ist es zumindest, einen Durchschnittswert zu suchen, aber auch dieser gibt kein richtiges Bild der Verhältnisse.

#### Die Resistenz der Blutkörperchen bei Normalen.

Bei den verschiedenen Tierarten finden wir ganz verschiedene Werte in der Resistenz der Blutkörperchen. Hamburger fand so beim Pferd, Ochsen, Kaninchen, Huhn und Ente die beginnende Hämolyse bei einer 0,63 % bzw. 0,60 %, 0,54 %, 0,45 % und 0,42 % NaCl-Lösung. Bei den einzelnen Tierarten scheinen die Werte unter normalen Verhältnissen ziemlich gleichartig zu sein<sup>1)</sup>. Beim Menschen, bei welchem die Verhältnisse am besten bekannt sind, ist dies sicher der Fall. Es wurden hierüber zahlreiche Untersuchungen durchgeführt, doch ist es schwierig, sie direkt miteinander zu vergleichen, da die Technik der Untersuchung verschieden und die Methoden oft unzweckmäßig waren. Diejenigen Autoren, welche nach der Methode von Hamburger gearbeitet haben, erzielten doch recht übereinstimmende Werte. So fanden z. B. folgende Verfasser nachstehende Zahlen für die Minimumresistenz bei Normalen:

|             |                         |             |
|-------------|-------------------------|-------------|
| Hamburger:  | Beginnende Hämolyse bei | 0,48—0,44 % |
| v. Limbeck: | „ „ „                   | 0,48—0,46 % |
| Vaquez:     | „ „ „                   | 0,48—0,44 % |
| Ribierre:   | „ „ „                   | 0,44—0,42 % |
| Strauß:     | „ „ „                   | 0,48—0,44 % |

Die Maximumresistenz wurde gefunden von Vaquez 0,34—0,32 %, von Ribierre 0,36—0,34 %, von Strauß 0,40—0,38 %. (Die Werte der

<sup>1)</sup> Näheres hierüber s. z. B. Heinz: Handbuch der exper. Pathologie u. Pharmakologie. I. Bd., 1, 1904, pag. 60—64.

totalen Hämolyse variieren ziemlich, was offenbar darauf beruht, daß die verschiedenen Forscher unter „sichtbarem Niederschlag“ verschiedenes verstanden haben.)

Meine eigenen Untersuchungen dieser Art habe ich beschränkt auf die Bestimmung der Resistenzwerte von 20 gesunden erwachsenen Individuen, die nicht anämisch waren und auch sonst keine Zeichen von Blutkrankheit darboten. Die Resultate sind in Tabelle 14 zusammengestellt.

**Tabelle 14.**  
Resistenz bei 20 erwachsenen gesunden Individuen.

| Nr. | Geschlecht | Alter | Beg. Häm. | Halbe Häm. | Totale Häm. |
|-----|------------|-------|-----------|------------|-------------|
| 1   | ♂          | 25    | 0,46      | 0,42—0,40  | 0,34        |
| 2   | ♂          | 58    | 0,42      | 0,38       | 0,32        |
| 3   | ♂          | 25    | 0,42      | 0,40—0,38  | 0,32        |
| 4   | ♂          | 33    | 0,44      | 0,38       | 0,32        |
| 5   | ♂          | 22    | 0,42      | 0,38       | 0,32        |
| 6   | ♂          | 17    | 0,44      | 0,40       | 0,36        |
| 7   | ♂          | 25    | 0,44      | 0,40       | 0,36        |
| 8   | ♂          | 28    | 0,44      | 0,40       | 0,36        |
| 9   | ♂          | 66    | 0,44      | 0,40       | 0,36        |
| 10  | ♂          | 28    | 0,42      | 0,40—0,38  | 0,32        |
| 11  | ♂          | 36    | 0,44      | 0,40       | 0,34        |
| 12  | ♂          | 18    | 0,46      | 0,40       | 0,36        |
| 13  | ♂          | 64    | 0,46      | 0,40       | 0,32        |
| 14  | ♂          | 28    | 0,46      | 0,40       | 0,34        |
| 15  | ♂          | 21    | 0,48      | 0,40       | 0,36        |
| 16  | ♂          | 30    | 0,44      | 0,40—0,38  | 0,32        |
| 17  | ♂          | 23    | 0,46      | 0,40       | 0,34        |
| 18  | ♂          | 49    | 0,44      | 0,38       | 0,32        |
| 19  | ♂          | 17    | 0,42      | 0,40       | 0,38        |
| 20  | ♂          | 18    | 0,46      | 0,42       | 0,38        |

Die Werte sind hier im ganzen mit leichten Variationen recht gleichartig, so daß wir mit der verwendeten Methode verzeichnen:

|                         |             |
|-------------------------|-------------|
| Beginnende Hämolyse bei | 0,48—0,42 % |
| halbe                   | 0,42—0,38 % |
| totale                  | 0,38—0,32 % |

Man muß auch beachten, daß die Resistenzbreite ziemlich gleichmäßig und gering ist und sich in der Regel über fünf bis sechs, höchstens über sieben bis acht Gläschen erstreckt. Dieses Verhalten entspricht im ganzen den Verhältnissen bei der Größe der Blutzellen, recht gleichmäßige Werte von Individuum zu Individuum und eine Variationsbreite bei den einzelnen Individuen, die relativ gleichartig und gering ist im Vergleich mit derjenigen, die wir, wie es im folgenden dargestellt werden wird, unter pathologischen Umständen vorfinden.

Bei Anwendung der feineren mikroskopischen und spektroskopischen Ablesung erhielt man in den betreffenden Fällen die Grenze für die totale Hämolyse nach unten gerückt zwischen 0,30—0,20 % und umgekehrt, die Grenze für die beginnende Hämolyse etwas nach oben verrückt, in der Regel



etwas weniger, weil die spektroskopische Ablesung mit dem benützten Spektroskop nicht so fein zu sehen war wie die mikroskopische.

Sind die Variationen der Resistenz beim Normalen von Individuum zu Individuum nur gering, so scheint sie beim selben Individuum zu verschiedenen Zeiten noch geringer zu sein. Ein Beispiel hierzu liefern zehn Bestimmungen von einem gesunden, erwachsenen Individuum zu verschiedener Zeit, innerhalb eines Zeitraumes von einem Jahr entnommen. (Tabelle 15.)

**Tabelle 15.**

Resistenz bei einem gesunden erwachsenen Individuum  
zu verschiedenen Zeiten.

| Datum      | Beg. Häm. | Halbe Häm. | Totale Häm. |
|------------|-----------|------------|-------------|
| 17/11—1916 | 0,44      | 0,40       | 0,36        |
| 2/12—1916  | 0,46      | 0,42—0,40  | 0,36        |
| 4/1—1917   | 0,46      | 0,40       | 0,36        |
| 30/1—1917  | 0,44      | 0,40       | 0,34        |
| 1/3—1917   | 0,44      | 0,42—0,40  | 0,36        |
| 24/3—1917  | 0,46      | 0,40       | 0,36        |
| 1/6—1917   | 0,46      | 0,40       | 0,34        |
| 6/7—1917   | 0,44      | 0,40       | 0,34        |
| 5/9—1917   | 0,44      | 0,40—0,38  | 0,34        |
| 29/10—1917 | 0,44      | 0,40       | 0,36        |

Entsprechende, zu verschiedenen Zeiten fast ganz gleichartige Werte habe ich gefunden, wenn ich bei anderen gesunden Individuen Gelegenheit hatte, wiederholt Bestimmungen zu machen.

Nach diesen orientierenden Bemerkungen und Untersuchungen gehen wir nun zu unserem eigentlichen Thema über.

Die Resistenz bei Patienten mit chronischem hereditärem hämolytischem Ikterus.

Auf Tabelle 16 sind die Resultate meiner Untersuchungen bei 24 Patienten wiedergegeben. Von einem Teil der Patienten liegen einzelne Untersuchungen vor (siehe Krankengeschichten), welche früher von anderen vorgenommen worden sind, aber da individuelle technische Unterschiede, wie erwähnt, eine Rolle zu spielen imstande sind, habe ich mich, um die Werte sicher vergleichen zu können, an meine eigenen Untersuchungen gehalten.

Aus der Tabelle geht vorerst hervor, daß in allen Fällen Veränderungen der Resistenz in der Art vor sich gehen, die man allgemein unter der Bezeichnung „Herabsetzung der Resistenz“ zusammenfaßt. Das will sagen, daß die Grenze für den Beginn der Hämolyse stets bedeutend höher liegt als normal, in der Regel zwischen 0,60 und 0,70, bald höher, bald tiefer. Die höchsten gefundenen Werte sind 0,88 (Beob. 12), der niedrigste 0,56 (Beob. 13). Die Zahlen für die halbe Hämolyse sind ebenfalls höher als normal, sind jedoch im Verhältnisse zur Normalbreite nicht so weit nach oben gerückt wie die Zahlen für die beginnende Hämolyse, liegen aber in der Regel zwischen 0,46 %—

Tabelle 16.

Resistenz bei 24 Patie

| Nr.<br>d. Pt. | Ge-<br>schlecht | Alter | Datum      | Hb % | Resistenz   |                  |             | Mit<br>diam |
|---------------|-----------------|-------|------------|------|-------------|------------------|-------------|-------------|
|               |                 |       |            |      | Beg. Häm.   | Halbe Häm.       | Tot. Häm.   |             |
| 1             | +               | 51    | 8/5—1916   | 66   | <b>0,76</b> | <b>0,46</b>      | <b>0,32</b> | 7           |
| 2             |                 | 24    | 1/5—1916   | 41   | <b>0,68</b> | <b>0,50</b>      | <b>0,38</b> | 7           |
| 3             |                 | 17    | 24/6—1917  | 55   | <b>0,64</b> | <b>0,44</b>      | <b>0,36</b> | 7           |
| 4             | +               | 8     | — 1913     | 55   | —           | —                | —           | 6           |
| 5             |                 | 7     | 29/5—1917  | 68   | <b>0,78</b> | <b>0,50</b>      | <b>0,38</b> | 7           |
| 6             |                 | 2     | 29/5—1917  | 71   | <b>0,68</b> | <b>0,50</b>      | <b>0,38</b> | 7           |
| 7             | +               | 3     | 20/5—1916  | 66   | —           | —                | —           | 7           |
| 8             |                 | 52    | 4/9—1916   | 81   | <b>0,66</b> | <b>0,46</b>      | <b>0,40</b> | 7           |
| 9             |                 | 27    | — 1916     | 61   | <b>0,72</b> | <b>0,48—0,46</b> | <b>0,36</b> | 7           |
| 10            | +               | 54    | 6/5—1917   | 85   | <b>0,64</b> | <b>0,48</b>      | <b>0,36</b> | 7           |
| 11            |                 | 25    | — 1917     | 77   | <b>0,66</b> | <b>0,46</b>      | <b>0,36</b> | 7           |
| 12            |                 | 35    | 20/7—1917  | 85   | <b>0,88</b> | <b>0,62</b>      | <b>0,44</b> | 7           |
| 13            | +               | 3     | 20/7—1917  | 95   | <b>0,56</b> | <b>0,46</b>      | <b>0,38</b> | 7           |
| 14            |                 | 49    | Dez. 1916  | 70   | <b>0,64</b> | <b>0,50—0,48</b> | <b>0,36</b> | 7           |
| 15            |                 | 49    | 10/5—1917  | 79   | —           | —                | —           | 7           |
| 16            | +               | 23    | 10/5—1917  | 77   | <b>0,64</b> | <b>0,46</b>      | <b>0,36</b> | 7           |
| 17            |                 | 36    | 6/2—1918   | 100  | <b>0,72</b> | <b>0,50—0,54</b> | <b>0,40</b> | 7           |
| 18            |                 | 3     | 30/1—1917  | 78   | <b>0,68</b> | <b>0,48</b>      | <b>0,40</b> | 7           |
| 19            | +               | 48    | 23/11—1916 | 79   | <b>0,64</b> | <b>0,48—0,46</b> | <b>0,38</b> | 7           |
| 20            |                 | 44    | 23/11—1916 | 68   | <b>0,68</b> | <b>0,44</b>      | <b>0,34</b> | 7           |
| 21            |                 | 24    | 24/5—1917  | 68   | <b>0,70</b> | <b>0,44</b>      | <b>0,34</b> | 7           |
| 22            | +               | 11    | 6/9—1916   | 46   | <b>0,78</b> | <b>0,52</b>      | <b>0,38</b> | 7           |
| 23            |                 | 11    | 10/11—1916 | 58   | <b>0,76</b> | <b>0,62—0,58</b> | <b>0,40</b> | 6           |
| 24            |                 | 9     | 6/9—1916   | 36   | <b>0,60</b> | <b>0,44</b>      | <b>0,34</b> | 7           |
| 25            | +               | 9     | 10/11—1916 | 55   | <b>0,64</b> | <b>0,48</b>      | <b>0,34</b> | 7           |
| 26            |                 | 26    | 23/7—1917  | 70   | <b>0,84</b> | <b>0,52</b>      | <b>0,40</b> | 7           |
| 27            |                 | 26    | 5/9—1917   | 70   | <b>0,76</b> | <b>0,52</b>      | <b>0,38</b> | 7           |
| 28            | +               | 32    | 14/8—1917  | 60   | <b>0,64</b> | <b>0,44</b>      | <b>0,34</b> | 6           |

0,50 %, darnach 4—5 Gläschen höher als normal. Die Grenze für die totale Hämolyse ist ebenfalls nach oben verschoben, aber in der gleichen Weise wie die Grenze der halben Hämolyse in relativ geringerem Grade. In der Regel liegen diese Zahlen von 0,36 %—0,38 %, also nur um ein einziges oder 2 Gläschen höher als normal, und oft finden sich Werte, welche den normalen vollständig entsprechen. Alles in Allem findet sich doch eine deutliche Herabsetzung der Resistenz in toto.

Bevor wir zur näheren Analyse der Erscheinung übergehen, ist es zweckmäßig, die Kasuistik in Betrachtung zu ziehen und zu sehen, zu welchen Resultaten Andere bei der Untersuchung ihrer Fälle gekommen sind. Inzwischen muß auch hier, und dies in umso höherem Grade, als es sich um Untersuchungen Normaler handelt, hervorgehoben werden, daß sich die Werte nicht so leicht vergleichen lassen, da die Technik nur selten die gleiche war. Außerdem liegt hier noch ein Mangel vor, insofern als die meisten Autoren sich damit begnügen, nur die Grenze für die beginnende Hämolyse anzuführen, die im besonderen Grade Gegenstand des Interesses gebildet hat, und über die Grenze der totalen Hämolyse nichts bemerken oder diese

chron. hered. häm. Ikterus.

| Vitalfarbige    | Ikterus  | Milztumor  | Bemerkungen   |
|-----------------|----------|--|---|
| 1—2 %<br>einige | +        | nicht palpabel. Dämpfung vergröß.  | Der Wert 0,76 vielleicht ein wenig zu groß (Transport)            |
| 5—10 %          | ++ (10)  | unter der Umbilikaltransversale ? (wurde 1913 5 cm unter der Kurvatur gefühlt) |   |
| —               | +        | unter der Umbilikaltransversale  | Die Zahlen sind nicht ganz zuverlässig (Transport, Mikromethode). |
| ca. 30 %        | ++       | bis zur Umbilikaltransversale  |   |
| 1—2 %           | +        | unmittelbar unter der Kurvatur   |   |
| einige          | —        | unmittelbar unter der Kurvatur   |   |
| einige          | ++       | ungef. bis zur Umbilikaltransversale   | Mikromethode  |
| einige          | ++       | bis zur Umbilikaltransversale  |   |
| ca. 3 %         | ++ (25)  | bis zur Umbilikaltransversale  |   |
| 2—3 %           | ++ (9)   | nicht palpabel. Dämpfung vergröß.  |   |
| ca. 10 %        | ++ (32)  | unter der Umbilikaltransversale  |   |
| 2—3 %           | +        | unmittelbar unter der Kurvatur   |   |
| —               | ++       | 4—5 cm unter der Kurvatur  |   |
| 3—5 %           | —        | —  |   |
| ca. 8 %         | +        | ?  |   |
| 1—2 %           | ++ (8)   | ungef. bis zur Umbilikaltransversale   |   |
| nicht zahlreich | Spur (3) | 4—5 cm unter der Kurvatur  |   |
| einige          | +        | ca. 3 cm unter der Kurvatur  |   |
| nicht zahlreich | ++       | unter der Umbilikaltransversale  |   |
| ca. 10 %        | ++ (10)  | do. do. do.  |   |
| zahlreich       | ++       | do. do. do.  |   |
| zahlreich       | ++       | do. do. do.  |   |
| zahlreich       | ++       | do. do. do.  |   |
| ca. 4 %         | ++       | do. do. do.  |   |
| ca. 5 %         | ++ (41)  | bis zur Umbilikaltransversale  |   |
| —               | ++ (54)  | do. do. do.  |   |
| 5—10 %          | ++ (20)  | do. do. do.  |   |

in abweichender Form ablesen, zuweilen kolorimetrisch ohne Rücksicht auf den Niederschlag, zuweilen unter mikroskopischer Beachtung des letzteren.

Als Regel kann man jedoch sagen, daß alle die Verfasser, welche das Symptom bei sicheren hereditären Fällen untersucht haben, mit vielleicht einer einzigen Ausnahme (Elliot und Kanavel siehe später) es immer nachweisen konnten. Die Autoren vor Chauffard haben, da das Symptom noch nicht bekannt war, auch daraufhin nicht untersucht, aber spätere Autoren haben in der Regel getrachtet, ihre Diagnose durch die Resistenzbestimmung zu verifizieren, und ihre Resultate entsprechen im Großen und Ganzen den meinigen. Besonders hohe Zahlen habe ich bei Roth gefunden, welcher in einem seiner Fälle bei wiederholten Untersuchungen die oberste Grenze variierend zwischen 0,78—0,90 % gefunden hat. Die Grenze für die totale Hämolyse wurde in denselben Fällen, mikroskopisch abgelesen, bei 0,30 %—0,28 % bestimmt. Im Gegensatz haben eine Reihe von Autoren die Grenze für beginnende Hämolyse sehr niedrig gefunden. So fand z.B. Chauffard in einem seiner Fälle die beginnende Hämolyse bei 0,52 % (die Grenze der totalen Hämolyse wird in diesem



Fälle mit 0,18 angegeben und wurde, soweit man sehen kann, hierbei makroskopisch abgelesen. Niedrige Zahlen fand auch Roth in einem anderen seiner Fälle (0,54 und 0,56 %), Strauß (0,50 %—0,55 %), Box (0,55 %), Upcott (0,50 %) u. m. Bei einigen meiner Patienten (B. 14 und 22) fand ich ähnliche Zahlen. Die niedrigsten Zahlen finde ich bei Elliot und Kanavel, die in 7 hereditären Fällen die in Tab. 17 wiedergegebenen Werte angeben.

**Tabelle 17.**  
Elliot und Kanavels Fälle.

| Pt.-Nr. | Beg. Häm. | Totale Häm. |
|---------|-----------|-------------|
| 1       | 0,50      | 0,40        |
| 2       | 0,50      | 0,36        |
| 3       | 0,50      | 0,38        |
| 4       | 0,50      | 0,32        |
| 5       | 0,52      | —           |
| 6       | 0,46      | 0,28        |
| 7       | 0,48      | 0,28        |

Von diesen Fällen sind die 4 ersten jedenfalls in der Diagnose sicher festgestellt. Über die 3 letzteren, es sind Kinder der No 4, finden sich in der Abhandlung so spärliche Angaben, daß man die Richtigkeit der Diagnose nicht kontrollieren kann, aber Elliot und Kanavel, die mit dem Symptomenbilde vertraut sind, haben sicher keine Fehldiagnose gestellt. Auch die Technik ist eine derartige, daß man die Verlässlichkeit der Zahlen nicht bezweifeln kann, selbst wenn es auffällig ist, daß sie in allen Fällen so niedrig waren.

Es sind dies die einzigen hereditären Fälle, in denen Werte gefunden worden sind, welche innerhalb der normalen Grenzen sich befinden. Dagegen ist es, wie aus dem eben Gesagten hervorgeht, nicht ungewöhnlich, daß die Werte denselben sehr nahekommen.

Nun aber findet man in der Regel in den Beschreibungen der Krankheit angeführt, daß das Symptom der herabgesetzten Resistenz häufig auch fehlen kann. Als Beispiele werden Fälle von Widál, Chalier, Strauß, Lommel, Pollack, Massaglia und Tarabini, Mosse, Rosenfeld, Segerstråle u. a. angeführt.

Von diesen Fällen ist der Hauptteil isoliert (bezw. erworben) und bezüglich der Diagnose nicht außer Zweifel. Die einzigen Fälle, bei welchen ein anscheinend hereditäres Moment sich vorfindet, sind die von Lommel und Strauß. Lommels Fall wurde schon früher erwähnt und kann nicht mit Recht als chronischer hereditärer hämolytischer Ikterus aufgefaßt werden. Die Fälle von Strauß, auf die hingedeutet wird, sind in seiner Dissertation besprochen. Es finden sich in den betreffenden zwei Krankengeschichten nur einige unsichere Angaben über den Ikterus der Väter. Die Patienten waren nur hie und da leicht ikterisch, hiermit sind aber auch ihre Symptome vollständig aufgezählt. Es war kein nachweisbarer Milztumor, und ob andere Blutuntersuchungen als die Prüfung der Resistenz vorgenommen worden sind, wird nicht mitgeteilt. Es ist gar nichts

beweisendes vorhanden, daß zur Klassifizierung dieser Fälle unter den chronischen hereditären hämolytischen Ikterus berechnen würde.

Die übrigen zitierten Fälle sind, wie erwähnt, isolierte, die meisten erworben. Beim Durchsehen der Krankengeschichten ergibt es sich, daß es sich um verschiedene pathologische Zustände handelt, deren Natur man nicht immer zu entscheiden vermag. Einige scheinen Lebercirrhosen zu sein (Chalier Beob. VII, Rosenfeld), in anderen (Mosse und Segerstråle) ist der Ikterus rätselhafter Natur<sup>1)</sup>.

Die Beweiskraft der zitierten Fälle ist gering, und wir müssen daran festhalten, daß das Symptom der herabgesetzten Resistenz, soweit man darunter die Verschiebung der Grenze für die beginnende Hämolyse nach oben versteht, bei chronischem hereditärem hämolytischem Ikterus fast konstant ist.

Nach dieser Übersicht der Kasuistik wollen wir nun untersuchen, ob ein Vergleich zwischen der Herabsetzung der Resistenz und den übrigen Symptomen der Krankheit das vorerwähnte Symptom zu beleuchten imstande ist.

Vorerst der Grad der Anämie. Aus der Tabelle geht hervor, daß irgend ein Parallelismus zwischen dieser und der Herabsetzung der Resistenz nicht besteht, beurteilt nach der gewöhnlichen Vornahme der Bestimmung des Beginnes der Hämolyse. Man kann relativ hohe Hämoglobinwerte gemeinsam mit relativ stark herabgesetzter Resistenz finden und umgekehrt relativ niedrige Hämoglobinwerte zusammen mit relativ hoher Resistenz.

Man muß auch das Verhältnis der Mikrocytose ins Auge fassen, da man sich denken könnte, daß die Resistenz eine Funktion der Größe der Blutzellen oder ein Parallelphänomen wäre. Anscheinend hat auch Chauffard ursprünglich an etwas ähnliches gedacht, aber spätere Verfasser kommen auf die Frage nicht zurück. Ein Vergleich zwischen den Zahlen in der Tabelle zeigt nun, daß ein Parallelismus zwischen der Größe d. h. Diameter) der Blutzellen und deren Resistenz nicht bestehe. Wenn man die Zahlen für den Beginn der Hämolyse oder, was korrekter wäre, die Zahlen der halben Hämolyse mit den Zahlen des Durchschnittsdurchmessers vergleicht, kann man ein gesetzmäßiges Verhalten zwischen ihnen nicht feststellen. Man findet recht normale Größenverhältnisse mit ausgesprochen herabgesetzter Resistenz und umgekehrt ausgesprochene Mikrozytose zusammen mit relativ nur wenig herabgesetzter Resistenz. Auch scheint ein Verhältnis zwischen der Anisozytose und der Resistenzbreite nicht zu bestehen. Es entspricht dies ganz den Erscheinungen, die wir bei Patienten mit anderen Krankheiten sehen. Makrozytose kann vereint sein mit herabgesetzter, Mikrozytose mit erhöhter Resistenz (s. unten).

Es besteht demnach kein Grund zu der Annahme, daß die Resistenzherabsetzung dadurch bedingt ist, daß die kleindiametrischen Blutzellen weniger widerstandsfähig seien und leichter der Hämolyse verfallen. Besonders bestätigt wird dies, wenn man die Hämolyse mikroskopisch beobachtet unter Anwendung der früher geschilderten Technik, indem man vom Rande

<sup>1)</sup> Es muß bemerkt werden, daß z. B. Chalier, Mosse und Strauß auch echte hereditäre Fälle mitteilen, und daß die Resistenz in diesen Fällen in gewöhnlicher Weise herabgesetzt ist.

des Deckglases das Wasser zu Aufschlemmung der Blutzellen zufließen läßt. Man kann sich da mit Leichtigkeit davon überzeugen, daß selbst in Fällen mit hochgradiger Anisocytose die großen und die kleinen Blutkörperchen ziemlich gleichmäßig ohne Auswahl hämolysiert werden. Es scheint dies von ganz anderen Faktoren bedingt zu sein als der Größe, ob die einzelne Blutzelle sich etwas mehr oder weniger resistent der Hämolysen gegenüber verhält.

Auf eine andere Art kann man dasselbe beobachten, wenn man den Bodensatz im letzten Gläschen der Hämolysenreihe untersucht. In diesem ist die Hämolysen fast vollständig, und man sollte — wenn die größeren Blutkörperchen resistent wären — vorzugsweise erwarten, daß der Bodensatz aus solchen bestehen müsse. Man findet jedoch in diesem Gläschen große und kleine Blutzellen in anscheinend gleicher Menge in dem Bodensatz. Es besteht demnach kein direkter Zusammenhang zwischen der Mikrozytose und der herabgesetzten Resistenz der Blutkörperchen.

Da alle Umstände dahin deuten, daß eine exzessive Neubildung der roten Blutkörperchen stattfindet, ist es naheliegend nachzusehen, ob es sich nicht derart verhält, daß die jungen, unreifen Blutzellen minder resistent sind, und ob — wenn diese in großer Anzahl vorhanden sind — dies die Verschiebung bewirke. Ein solcher Zusammenhang wurde auch ursprünglich von Chauffard angenommen. Es zeigte sich jedoch bald nach neueren Untersuchungen von Chauffard und Fiessinger, daß diese Annahme unhaltbar sei. Ein gutes Kennzeichen der roten, unreifen Blutzellen ist, wie wir früher hervorgehoben haben, die vitalfarbige Substanz in ihnen. Sind demnach, müßte man fragen, die vitalfarbigen roten Blutzellen minder resistent als die übrigen? Auch dies muß man auf demselben Wege, der oben benützt wurde, verneinen. Teils findet sich (s. Tab. 16) kein genauer Parallelismus zwischen der Anzahl der vitalfarbigen roten Blutkörperchen und dem Grade der Herabsetzung. So wurde z. B. in Beob. 1 und Beob. 5 ungefähr dieselbe Resistenz, aber eine ganz verschiedene Zahl der vitalfarbigen roten Blutkörperchen (1—2 % und ca 30 %) gefunden; deutlicher tritt dies jedoch bei der direkten mikroskopischen Beobachtung der Hämolysen hervor, wenn die hierzu verwendeten Blutkörperchen vorwiegend der Vitalfärbung unterzogen wurden.

Ich habe mich hierbei folgender Technik bedient: Zu einer kleinen Menge Blut wird etwas Unnas polychromes Methylenblau zugesetzt. Nach Verlauf von fünf bis zehn Minuten wird eine geringe Menge des gefärbten Blutes auf den Objektträger gebracht und unter das Objektglas in üblicher Weise destilliertes Wasser zugesetzt.

Man sieht da, daß nicht die vitalfarbigen roten Blutzellen vorzugsweise hämolysieren, daß hingegen die vitalfarbigen und die ungefärbten im Großen und Ganzen gleichzeitig und in gleicher Weise hämolysieren. Dasselbe kann man sehen, wenn man den Bodensatz der Gläschen mit vollständiger Hämolysen vital färbt und mikroskopisch untersucht. Wenn die vitalfarbigen leichter hämolysieren würden, müßte man erwarten, daß sie verschwunden seien oder daß sie in jedem Falle in geringerer Menge vorhanden seien als im Totalblute. Dies ist jedoch nicht der Fall, und man



bekommt eher den entgegengesetzten Eindruck, da sie zuweilen auffallend gut erhalten sind.

Endlich findet man wiederholt bei verschiedenen krankhaften Zuständen zahlreiche vitalfarbige rote Blutkörperchen ohne gleichzeitige Herabsetzung der Resistenz.

Das Schlußresultat aller dieser Untersuchungen ist demnach das, daß ein direktes Abhängigkeitsverhältnis zwischen diesen zwei Symptomen nicht besteht, und, wo es doch vorhanden ist, dies auf andere Umstände zurückzuführen ist.

**Tabelle 18.**

Resistenzwerte bei 7 hered. Fällen von chron. häm. Ikterus zu verschiedenen Zeiten.

|          |   | Datum                         | Beg. Häm. | Totale Häm.        |
|----------|---|-------------------------------|-----------|--------------------|
| Beob. 3  | { | 5/12 1914 (Faber)             | 0,52      | —                  |
|          |   | 11/12 " ( " )                 | 0,64      | 0,38 <sup>1)</sup> |
|          |   | 28.1 " ( " )                  | 0,56      | 0,38 <sup>1)</sup> |
|          |   | 24/6 1917 (eigene Untersuch.) | 0,64      | 0,36               |
| Beob. 4  | { | 8/12 1914 ( " " )             | 0,70      | 0,42 <sup>1)</sup> |
|          |   | 28/1 " ( " " )                | 0,70      | 0,40 <sup>1)</sup> |
|          |   | 7/3 " ( " " )                 | 0,70      | 0,42 <sup>1)</sup> |
| Beob. 8  | { | 1915 (Gerdes)                 | 0,60      | 0,40 <sup>1)</sup> |
|          |   | 4/9 1916 (eigene Untersuch.)  | 0,66      | 0,40               |
|          |   | 16/8 1915 (Leschly)           | 0,70      | 0,42 <sup>1)</sup> |
| Beob. 9  | { | 17/11 " ( " )                 | 0,68      | 0,44 <sup>1)</sup> |
|          |   | Jan. 1916 (Gerdes)            | 0,74      | 0,44 <sup>1)</sup> |
|          |   | Dez. " (eigene Untersuch.)    | 0,72      | 0,36               |
| Beob. 10 | { | Dez. " (Gerdes)               | 0,66      | 0,42 <sup>1)</sup> |
|          |   | 24/5 1917 (eigene Untersuch.) | 0,70      | 0,34               |
| Beob. 21 | { | 1915 (Gerdes)                 | 0,86      | 0,52 <sup>1)</sup> |
|          |   | 6/9 1916 (eigene Untersuch.)  | 0,78      | 0,38               |
|          |   | 24/11 " ( " " )               | 0,76      | 0,40               |
| Beob. 22 | { | 1915 (Gerdes)                 | 0,80      | 0,48 <sup>1)</sup> |
|          |   | 6/9 1916 (eigene Untersuch.)  | 0,60      | 0,34               |
|          |   | 10/11 " ( " " )               | 0,64      | 0,34               |

Zum Schlusse muß man auch das Symptom des Ikterus mit dem der Resistenz in Betracht ziehen. Wir werden noch besprechen, auf welche Art die Resistenz bei Personen mit gewöhnlichem Retentionsikterus vermehrt ist. Dieses Verhältnis zwischen Ikterus und Resistenz ist eine seit jeher bekannte Tatsache, und umsomehr ist es auffallend, daß die Resistenz beim hämolytischen Ikterus herabgesetzt ist.

Vergleicht man die zwei Symptome mit einander auf Tab. 16, sieht man, daß es schwierig ist, irgend ein gesetzmäßiges Verhalten zwischen ihnen festzustellen, so wenig parallel und anscheinend rein zufällig sind sie mit einander verbunden. Es wird später noch die Gelegenheit sich finden, hiezu die notwendigen Erläuterungen zu geben.

Bei einigen Patienten (Beob. 21, 22 und 23) werden zu verschiedenen Zeiten wiederholte Resistenzbestimmungen gemacht. Bei zwei wurden

<sup>1)</sup> Kolorimetrisch abgelesen ohne Rücksicht auf den Bodensatz.

Tabelle 19.

Resistenzpr

|            |      |      |      |      |      |      |      |      |      |   |
|------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|---|
| % NaCl     | 0,74 | 0,72 | 0,70 | 0,68 | 0,66 | 0,64 | 0,62 | 0,60 | 0,58 | 0 |
| % Hämolyse | 0    | 0    | < 5  | < 5  | < 5  | < 5  | < 5  | 5–10 | 5–10 |   |

Tabelle 20.

Derselbe Pt. wie in Tabelle

|            |               |               |               |               |               |               |               |               |               |     |
|------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----|
| % NaCl     | 0,74<br>–0,72 | 0,72<br>–0,70 | 0,70<br>–0,68 | 0,68<br>–0,66 | 0,66<br>–0,64 | 0,64<br>–0,62 | 0,62<br>–0,60 | 0,60<br>–0,58 | 0,58<br>–0,56 | 0   |
| % Hämolyse | 0             | < 5           | < 5           | < 5           | < 5           | < 5           | < 5           | < 5           | < 5           | < 5 |

die Werte variierend gefunden, mehr als man bei normalen Individuen zu verschiedenen Zeiten findet (Tab. 15). Im dritten Falle (Beob. 23) fand man die Werte zu verschiedenen Zeiten fast gleichmäßig. Bei einem Teile meiner Patienten wurden früher von anderen Untersuchern die Resistenzbestimmungen gemacht, doch da die Technik nicht die gleiche war, kann man die Werte nur mit einem gewissen Vorbehalte vergleichen. Tab. 18 ist insofern von Interesse, als es sich zeigt, daß die Resistenzherabsetzung, wenn auch mit Variation, ein konstantes Phänomen bei den einzelnen Patienten zu bilden scheint.

Leider fehlt mir das Material, um auch die Frage beantworten zu können, ob die Herabsetzung der Resistenz in den schlechten Perioden der Patienten mehr ausgesprochen ist, namentlich ob sie während der akuten Verschlimmerungen der Krankheiten, den sog. Krisen, zunimmt. Lüdke glaubt, dies beobachtet zu haben, aber die näheren Umstände sind aus seinem Aufsätze nicht zu ersehen. Ich hatte selbst Gelegenheit, einen meiner Patienten (Beob. 2) während einer sehr schlechten Periode, welche an eine Krise erinnerte, zu beobachten. Die Resistenz war jedoch bei diesem Patienten nicht mehr herabgesetzt als bei den meisten anderen.

Wenn wir im Vorhergehenden über die Herabsetzung der Resistenz gesprochen haben, dann war unter dieser Bezeichnung die Herabsetzung der Minimalresistenz verstanden. Eine nähere Analyse des Phänomens jedoch, wie es sich bei der Resistenzprobe abspielt, wird zeigen, daß diese Bezeichnung wohl richtig, aber nicht erschöpfend ist.

Wir wählen zu einer solchen Analyse ein beliebiges Beispiel (Beob. 19). Die sonstigen Fälle zeigen mit individuellen Variationen dasselbe. Bei der Resistenzprobe fanden wir folgende Zahlen für den Beginn bzw. die halbe und totale Hämolyse: 0,68 %, 0,44 %, 0,34 %. Hat man hier die Hämolyse in den verschiedenen Gläschen kolorimetrisch abgelesen (s. S. 36), bekommt man die in der Tab. 19 wiedergegebenen Zahlen.

Teilt man die Blutzellen in „Resistenzgrade“, verteilen sie sich zwischen den verschiedenen Graden prozentweise in der in Tab. 20 wiedergegebenen Weise.

Vergleicht man nun dieses Beispiel mit dem früher angeführten Beispiel für ein normales Individuum (Tab. 21), sieht man, daß eine Vergrößerung der Resistenzbreite in weit höherem Grade auf dem Bilde zum Ausdruck kommt als die Resistenzherabsetzung. Noch mehr

## Beob. 19.

|     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 54  | 0,52 | 0,50 | 0,48 | 0,46 | 0,44 | 0,42 | 0,40 | 0,38 | 0,36 | 0,34 |
| -15 | 15   | 20   | 25   | 35   | 50   | 70   | 80   | 90   | 95   | 100  |

zellen in Resistenzgraden eingeteilt.

|      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 56   | 0,54  | 0,52  | 0,50  | 0,48  | 0,46  | 0,44  | 0,42  | 0,40  | 0,38  | 0,36  |
| 0,54 | -0,52 | -0,50 | -0,48 | -0,46 | -0,44 | -0,42 | -0,40 | -0,38 | -0,36 | -0,34 |
| 5    | < 5   | 5     | 5     | 10    | 15    | 20    | 10    | 10    | 5     | 5     |

wird dies ersichtlich, wenn man neben der direkten makroskopischen Ablesung auch spektro- und mikroskopisch untersucht, da man hier die oberste Grenze noch über einige Gläschen nach oben und die niederste einige Gläschen nach unten verfolgen kann. In der Regel kann man die niederste Grenze in mehreren Gläschen nach unten zu verfolgen, so daß man sie mikroskopisch am häufigsten zwischen 0,30 % und 0,20 % findet, was mit den normalen Grenzen einigermaßen zusammenfällt. Zuweilen findet man sie höher, aber zuweilen — verglichen z. B. bei den Untersuchungen von Jacobsthal und Römer — noch niedriger, und in solchen Fällen ist es soweit einseitig, wenn man seine Aufmerksamkeit auf die Grenze für die beginnende Hämolyse richtet und von einer Herabsetzung der Resistenz spricht:

Tabelle 21.

Blutkörperchen eines beliebigen gesunden Individuums.

|            |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ‰ NaCl     | 0,50  | 0,48  | 0,46  | 0,44  | 0,42  | 0,40  | 0,38  | 0,36  | 0,34  | 0,32  |
|            | -0,48 | -0,46 | -0,44 | -0,42 | -0,40 | -0,38 | -0,36 | -0,34 | -0,32 | -0,30 |
| ‰ Hämolyse | 0     | 0     | 0     | 10    | 15    | 30    | 30    | 10    | 5     | 0     |

Das Phänomen könnte eher bezeichnet werden als eine Vergrößerung der Resistenzbreite mit der Tendenz zur Verschiebung nach oben, d. h. mit vorzugsweisem Vorkommen minder resistenter Blutzellen, so daß auch der Schwerpunkt, der durch die halbe Hämolyse sich kundgibt, nach oben sich verschiebt. In dieser Weise aufgefaßt, ist es dann richtig, daß die Resistenz herabgesetzt ist, denn der Hauptteil der Blutzellen ist weniger resistent als dies beim Normalen der Fall ist.

Die Ungleichheit der Resistenz, Vergrößerung der Variationsbreite, stellt das Symptom in eine gewisse Analogie zur Anisozytose, der Ungleichheit der Größe der Blutzellen. Hier fand man, daß die normale Variationsbreite vergrößert war, mit überwiegender Tendenz zum Auftreten kleiner Formen, daher Mikrozytose. Diese Analogie wollen wir vorläufig hervorheben, um später auf sie zurückzukommen und gehen daran, die Resistenzverhältnisse bei Patienten mit anderen Krankheiten näher zu betrachten.



## Die Resistenz bei Patienten mit verschiedenen Krankheiten.

Das Symptom der herabgesetzten Resistenz ist für den chronischen hereditären hämolytischen Ikterus nicht pathognomonisch. Daß es bei Fällen vorkommt, die als isolierte Fälle derselben Krankheit beschrieben werden, ist eine Sache für sich, auf die wir später zurückkommen werden. Das Symptom findet sich außerdem bei den als „erworbener hämolytischer Ikterus“ beschriebenen Fällen, unter welchen, wie wir später sehen werden, verschiedene Krankheitseinheiten eingereiht werden, und endlich wird aus dem Folgenden hervorgehen, daß es auch bei vielen anderen anämischen Zuständen vorkommt. Diese Erkenntnis ist in den letzten Jahren immer mehr hervorgetreten.

Um diese Frage zu beleuchten, habe ich das Blut von einer langen Serie von Patienten mit den verschiedensten akuten und chronischen Krankheiten untersucht. Bei den meisten Patienten, bei denen das Symptom nicht in seinem Ursprunge oder in seinen Folgen auf die Pathologie des Blutes zurückgeführt werden konnte (und die auch nicht an Ikterus in höherem Grade litten), fanden sich recht normale Verhältnisse, da die Resistenz mit den bei den 20 normalen Individuen mitgeteilten Werten nahe übereinstimmte. Ich werde auf diese Untersuchungen nicht eingehen, weil meine Resultate nahezu dem entsprechen, was als allgemein festgesetztes Resultat anderer Untersucher, die mit ähnlichen Methoden gearbeitet haben, anerkannt und bekannt ist, weshalb ich meine Untersuchungen nur als kontrollierende Stichproben ansehe.

Ganz anders ist jedoch das Verhalten bei Patienten, die an Blutkrankheiten leiden und bei einer Klasse von Patienten mit tiefem Ikterus. Wir halten uns vorerst an die Patienten erster Kategorie, von denen eine Reihe von Untersuchungen in Tab. 22 sich angeführt findet.

Eine nähere Betrachtung der Zahlen in dieser Tabelle zeigt uns vorerst, daß die Zahlen von Individuum zu Individuum stark variieren. Weiterhin sieht man, daß auch bei den einzelnen Individuen eine Tendenz zur Variation der Zahlen bei wiederholten Untersuchungen besteht, und endlich, daß bei der vereinzelt Untersuchung eine ausgesprochene Neigung zur Ungleichartigkeit der Blutkörperchen sich vorfindet, die sich in einer Vergrößerung der Resistenzbreite offenbart, wodurch bald beide äußersten Grenze, jede nach ihrer Seite, verschoben sind, bald nur nach einer von ihnen, so daß wir bald Zahlen finden für die Minimumresistenz, die weit höher liegen als normale bis zu 0,64 %, dann wieder Zahlen der Minimumresistenz, die niedriger sind als die normalen bis zu 0,22 % herab.

Mit anderen Worten, bei diesen Krankheiten oder Krankheitskomplikationen, welche auf die eine oder andere Art mit dem Blute im Zusammenhang stehen, findet man die Veränderung derart, daß der gleichartige Typus der Verhältnisse, wie er sich beim Normalen findet, sowie bei Patienten, deren Krankheit das Blut nicht betrifft, hier nicht vorhanden ist und eine ausgesprochene Neigung zur Variation sich vorfindet.

Tabelle 22.

Resistenz bei Patienten mit Anämie oder anderen Blutkrankheiten.

| Pt.-Nr. | Krankheit                             | Datum   | Hb %                       | Beg. Häm.                            | Halbe Häm.   | Totale Häm.                          |
|---------|---------------------------------------|---|----------------------------|--------------------------------------|--|--------------------------------------|
| 1       | Anaemia pern. <sup>1)</sup> . . . . . | 27/12—15<br>1/3—16<br>24/5 " . . . . .  | 20<br>36<br>45             | 0,54<br>0,50<br>0,46                 | 0,40—0,36<br>0,42<br>0,40                                | 0,34<br>0,28<br>0,34                 |
| 2       | Anaemia pern. . . . .                 | 7/3—16<br>9/10 " . . . . .  | 39<br>45                   | 0,48<br>0,46                         | 0,40<br>0,40   | 0,34<br>0,32                         |
| 3       | Anaemia pern. . . . .                 | —   | 30                         | 0,44                                 | 0,38—0,36  | 0,26                                 |
| 4       | Anaemia pern. . . . .                 | —   | 45                         | 0,48                                 | 0,44   | 0,34                                 |
| 5       | Anaemia pern. . . . .                 | —   | 88                         | 0,48                                 | 0,42   | 0,36                                 |
| 6       | Anaemia pern. . . . .                 | —   | 38                         | 0,46                                 | 0,36   | 0,28                                 |
| 7       | Anaemia pern. . . . .                 | 25/1—17<br>20/2 " . . . . .<br>24/3 " . . . . .                                 | 36<br>34<br>36             | 0,44<br>0,52<br>0,48                 | 0,38<br>0,34<br>0,32                                     | 0,32<br>0,34<br>0,32                 |
| 8       | Anaemia pern. . . . .                 | 10/2—17<br>3/4 " . . . . .<br>10/5—16<br>9/11 " . . . . .                       | 56<br>40<br>66<br>66       | 0,44<br>0,46<br>0,50<br>0,50         | 0,38<br>0,40<br>0,44<br>0,44                             | 0,32<br>0,34<br>0,38<br>0,38         |
| 9       | Anaemia pern. . . . .                 | 6/2—17<br>25/3 " . . . . .<br>9/6 " . . . . .<br>5/7 " . . . . .                | 70<br>73<br>73<br>62       | 0,48<br>0,54<br>0,50<br>0,60         | 0,44—0,42<br>0,44—0,42<br>0,44<br>0,44                   | 0,38<br>0,36<br>0,34<br>0,32         |
| 10      | Anaemia pern. . . . .                 | 25/9—16<br>9/10 " . . . . .<br>12/12 " . . . . .<br>13/3—17<br>15/3 " . . . . . | 23<br>24<br>50<br>38<br>38 | 0,64<br>0,64<br>0,48<br>0,44<br>0,44 | 0,46—0,44<br>0,48—0,46<br>0,40—0,38<br>0,42<br>0,42—0,40 | 0,40<br>0,38<br>0,30<br>0,36<br>0,36 |
| 11      | Anaemia pern. (in graviditate)        | 3/4 " . . . . .<br>30/4 " . . . . .<br>8/5 " . . . . .                          | 30<br>15<br>42             | 0,46<br>0,46<br>0,46                 | 0,40<br>0,38<br>0,40                                     | 0,36<br>0,30<br>0,32                 |
| 12      | Anaemia in graviditate . . . . .      | —   | 51                         | 0,48                                 | 0,40—0,36  | 0,30                                 |
| 13      | Anaemia in graviditate . . . . .      | —   | 41                         | 0,46                                 | 0,38   | 0,30                                 |
| 14      | Anaemia in graviditate . . . . .      | —   | 17                         | 0,64                                 | 0,48   | 0,36                                 |
| 15      | Anaemia post partum . . . . .         | —   | 25                         | 0,54                                 | 0,40—0,36  | 0,28                                 |
| 16      | Anaemia post partum . . . . .         | —   | 30                         | 0,52                                 | 0,44   | 0,34                                 |
| 17      | Anaemia post partum . . . . .         | —   | 44                         | 0,44                                 | 0,42   | 0,38                                 |
| 18      | Anaemia post partum . . . . .         | —   | 23                         | 0,50                                 | 0,38   | 0,30                                 |
| 19      | Anaemia simplex . . . . .             | —   | 32                         | 0,48                                 | 0,44   | 0,40                                 |
| 20      | Anaemia simplex . . . . .             | —   | 65                         | 0,48                                 | 0,40   | 0,30                                 |
| 21      | Anaemia simplex . . . . .             | —   | 45                         | 0,52                                 | 0,42—0,38  | 0,30                                 |
| 22      | Anaemia simplex . . . . .             | —   | 29                         | 0,48                                 | 0,38—0,36  | 0,28                                 |
| 23      | Anaemia simplex . . . . .             | —   | 56                         | 0,50                                 | 0,36—0,34  | 0,26                                 |
| 24      | C. ventriculi . . . . .               | —   | 44                         | 0,54                                 | 0,36—0,32  | 0,22                                 |
| 25      | C. ventriculi . . . . .               | —   | 45                         | 0,44                                 | 0,32   | 0,24                                 |
| 26      | Tb. pulm. . . . .                     | —   | 55                         | 0,42                                 | 0,38   | 0,32                                 |
| 27      | Tb. pulm. . . . .                     | —   | 65                         | 0,44                                 | 0,36   | 0,30                                 |
| 28      | Nephritis chron. . . . .              | —   | 18                         | 0,44                                 | 0,36   | 0,28                                 |
| 29      | Endocarditis ulcerosa . . . . .       | —   | 40                         | 0,48                                 | 0,44   | 0,36                                 |

<sup>1)</sup> Die als Anaemia pern. bezeichneten Fälle waren alle typisch. Sie waren im späteren Alter entstanden, hatten einen typischen, klinischen Verlauf, typisches perniziöses Blutbild und achylia gastrica.

SEP 28 1922

| Pt. Nr. | Krankheit                       | Datum                                       | Hb. %                | Beg. Häm.                    | Halbe Häm.                        | Totale Häm.                  |
|---------|---------------------------------|---|----------------------|------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| 30      | Endocarditis ulcerosa . . . . . | { 28/11—16<br>1/1—17<br>20/1 "              | 69<br>45<br>40       | 0,50<br>0,50<br>0,52         | 0,44<br>0,44—0,42<br>0,42         | 0,40<br>0,38<br>0,34         |
| 31      | Ulc. ventr. c. haematemes . .   | { 1/4 "<br>28/4 "                           | 48<br>48             | 0,54<br>0,52                 | 0,38—0,36<br>0,38—0,36            | 0,26<br>0,26                 |
| 32      | Ulc. ventr. c. haematemes . .   | —   | 57                   | 0,46                         | 0,38                              | 0,28                         |
| 33      | Metrorrhagia . . . . .          | —   | 32                   | 0,52                         | 0,38—0,36                         | 0,26                         |
| 34      | Metrorrhagia . . . . .          | —   | 38                   | 0,46                         | 0,34—0,32                         | 0,20                         |
| 35      | Leucaemia myeloidea . . . . .   | —   | 78                   | 0,50                         | 0,46                              | 0,38                         |
| 36      | Leucaemia lymphatica . . . . .  | { 3/2—17<br>12/2 "                          | 50<br>46             | 0,52<br>0,44                 | 0,38<br>0,38                      | 0,32<br>0,32                 |
| 37      | Chlorosis . . . . .             | —   | 35                   | 0,50                         | 0,38                              | 0,24                         |
| 38      | Chlorosis . . . . .             | —   | 69                   | 0,44                         | 0,38                              | 0,34                         |
| 39      | Mb. Banti . . . . .             | —   | 64                   | 0,52                         | 0,48                              | 0,44                         |
| 40      | Mb. Banti . . . . .             | { 25/10—16<br>17/12 "<br>19/1—17<br>3/10—16 | 90<br>88<br>84<br>65 | 0,50<br>0,44<br>0,46<br>0,52 | 0,46<br>0,40<br>0,40<br>0,50—0,48 | 0,34<br>0,32<br>0,30<br>0,44 |
| 41      | Mb. Banti . . . . .             | { 14/12 "<br>16/2—17<br>6/3 "<br>21/3 "     | 36<br>60<br>70<br>81 | 0,48<br>0,48<br>0,48<br>0,50 | 0,42<br>0,44<br>0,44<br>0,44—0,42 | 0,38<br>0,38<br>0,40<br>0,38 |
| 42      | Mb. Banti c. haematemes . .     | —   | 22                   | 0,46                         | 0,40                              | 0,28                         |
| 43      | Mb. Banti c. haematemes . .     | —   | 36                   | 0,48                         | 0,44                              | 0,40                         |
| 44      | Mb. Banti c. haematemes . .     | { 26/4—16<br>17/1—17<br>2/5 "               | 16<br>35<br>62       | 0,44<br>0,48<br>0,46         | 0,40—0,38<br>0,40<br>0,36         | 0,28<br>0,26<br>0,26         |
| 45      | Polycytaemia (Vaquez) . . .     | —   | 134                  | 0,52                         | 0,46—0,40                         | 0,32                         |
| 46      | Polycytaemia . . . . .          | —   | 135                  | 0,48                         | 0,40—0,38                         | 0,28                         |

Eine Analyse der vorliegenden Variationsveränderungen läßt sich unter einem nur schwierig vornehmen, weil doch die Anämie bei den in der Tabelle angeführten krankhaften Zuständen oft verschiedenen Ursprungs ist. In einigen Fällen ist es ein erhöhter Zerfall der roten Blutzellen, in anderen eine mangelhafte Bildung und wieder in dritten Fällen ist beides vorhanden. Es ist daher möglich, daß in manchen Fällen die Resistenzänderungen ein Ausdruck destruktiver, in anderen regenerativer Prozesse sind, oder aber den Ausdruck beider Vorgänge bilden.

Am klarsten treten die Verhältnisse hervor bei den posthämorrhagischen Anämien, und es kann wohl kein Zweifel darüber herrschen, daß die vorgefundenen Resistenzveränderungen hier den Ausdruck einer lebhaften Regeneration bilden. In der Tabelle findet man eine Reihe solcher Anämien. Man sieht, daß fast konstant eine Vergrößerung der Resistenzbreite auftritt. Bei Normalen betrug sie höchstens 7—8 Gläschen, hier treffen wir oft Fälle, in denen sie sich auf 13—14 Gläschen erstreckt. In der Regel ist die unterste Grenze nach unten, oft außerdem die oberste noch nach oben verschoben, je nachdem vorzugsweise mehr oder minder resistente Blutzellen produziert werden. Die Resistenz kann sowohl als erhöht als auch als herabgesetzt betrachtet werden. Eine Gesetzmäßigkeit kann man nicht sehen, aber das Material ist nur ein sehr begrenztes, und



**Tabelle 23a.**

Kaninchen H. Gewicht 3480 Gramm. Blutungsanämie.

| Datum | Hb ‰ <sup>1)</sup> | Beg. Häm. | Halbe Häm. | Totale Häm. | Bemerkungen  |
|-------|--------------------|-----------|------------|-------------|--|
| 13/6  | 120                | 0,50      | 0,44       | 0,38        | Man entnahm durch wiederholte Aderlässe im Verlaufe des ersten Tages der Versuchsperiode ca. 185 cm <sup>3</sup> Blut. |
| 14/6  | 38                 | 0,52      | 0,44       | 0,38        |  |
| 15/6  | 40                 | 0,54      | 0,48       | 0,34        |  |
| 16/6  | 45                 | 0,54      | 0,44       | 0,32        |  |
| 17/6  | 46                 | 0,62      | 0,42       | 0,28        |  |
| 19/6  | 50                 | 0,56      | 0,40       | 0,30        |  |
| 22/6  | 70                 | 0,52      | 0,42       | 0,28        |  |
| 29/6  | 90                 | 0,48      | 0,40       | 0,32        |  |
| 15/7  | 105                | 0,50      | 0,42       | 0,36        |  |
| 16/8  | 104                | 0,50      | 0,44       | 0,38        |  |
| 30/9  | 115                | 0,48      | 0,44       | 0,38        |  |

**Tabelle 23b.**

Kaninchen 4. Gewicht 3930 Gramm. Blutungsanämie.

| Datum | Hb ‰ | Beg. Häm. | Halbe Häm. | Totale Häm. | Bemerkungen   |
|-------|------|-----------|------------|-------------|---|
| 15/1  | 103  | 0,58      | 0,50       | 0,46        | Blutungsperiode. Jeden Tag 14 Tage hindurch werden 40 cm <sup>3</sup> Blut entnommen. |
| 18/1  | 58   | 0,58      | 0,50       | 0,42        |   |
| 23/1  | 50   | 0,64      | 0,44       | 0,40        |   |
| 28/1  | 35   | 0,54      | 0,40       | 0,32        |   |
| 1/2   | 50   | 0,52      | 0,40       | 0,34        |   |
| 7/2   | 78   | 0,52      | 0,42       | 0,38        |   |
| 14/2  | 90   | 0,52      | 0,46       | 0,42        |   |
| 22/2  | 102  | 0,56      | 0,50       | 0,44        |   |
| 14/3  | 105  | 0,58      | 0,50       | 0,46        |   |

**Tabelle 23c.**

Kaninchen 6c. Gewicht 3200 Gramm. Blutungsanämie.

| Datum | Hb ‰ | Beg. Häm. | Halbe Häm. | Totale Häm. | Bemerkungen  |
|-------|------|-----------|------------|-------------|--|
| 17/5  | 135  | 0,54      | 0,46       | 0,40        | Blutungsperiode. Es werden täglich 12 Tage hindurch 40 cm <sup>3</sup> Blut entnommen. |
| 20/5  | 68   | 0,54      | 0,48       | 0,42        |  |
| 22/5  | 66   | 0,66      | 0,50       | 0,40        |  |
| 24/5  | 37   | 0,66      | 0,40       | 0,24        |  |
| 26/5  | 28   | 0,72      | 0,40       | 0,24        |  |
| 28/5  | 20   | 0,56      | 0,32       | 0,24        |  |
| 29/5  | †    |           |            |             |  |

über die Schnelligkeit der Regeneration im einzelnen Falle zu dem Zeitpunkte, da die Probe entnommen worden ist, weiß man nichts bestimmtes.

Die Verhältnisse lassen sich jedoch durch das Studium der Resistenz nach akuten experimentellen Blutungsanämien näher beleuchten. Ich habe eine Reihe solcher Anämien untersucht und immer gesehen, daß die Resistenzverhältnisse sich in typischer Weise verändert haben. In der Tab. 23a, b und c werden die Resultate dreier Versuche wiedergegeben. Man sieht, wie zu einem gegebenen Zeitpunkt, z. B. 17. Juni und 26. Mai, eine ausgesprochene Erweiterung der Resistenzbreite

<sup>1)</sup> Die Hämoglobinwerte sind hier in Gewichtpromille angegeben.

zu verzeichnen ist. Die Resistenz ist herabgesetzt, insofern als die oberste Grenze nach oben gerückt ist, erhöht, insofern als die unterste Grenze sich nach unten verschoben hat.

Eine Reihe analoger Versuche, acht im ganzen, variierten mit Rücksicht auf die Menge des entleerten Blutes, gaben ganz entsprechende Resultate. In der kräftigen Regenerationsperiode war immer eine Erweiterung der Resistenzbreite vorhanden, zuweilen rückte vorzugsweise die oberste Grenze, einmal bis zu 0,72 %, zuweilen vorzugsweise die unterste.

Das läßt sich kaum anders deuten, als daß das Knochenmark zu einem Zeitpunkt, da die Regeneration forciert ist, nur schwer den gleichwertigen Typus der Blutzellen auch mit Rücksicht auf deren Resistenz aufrechterhalten kann. Die Variationsbreite wird weiter, so daß dieses Symptom direkt dem analog ist, was wir früher mit Rücksicht der Größe der Blutkörperchen fanden, indem diese, wenn die Regeneration bei anämischen Zuständen forciert wurde, ungleichmäßig wurde. Es kam zu Anisozytose.

Die Frage ist nun die, ob diese Erklärung sich auch auf alle in der Tab. 22 angeführten Zustände erstreckt. Es gibt ja bei den meisten dieser Zustände eine lebhafte Regeneration, aber bei einem Teile derselben, z. B. bei den perniziösen und Graviditätsanämien, findet man außerdem Symptome eines vermehrten Zerfalles der roten Blutzellen, und man kann daher nicht ausschließen, daß die vorhandenen Resistenzveränderungen in jedem Falle zum Teile den Ausdruck eventueller Einwirkungen auf die zirkulierenden Blutkörperchen bilden können, so daß die Resistenzveränderungen in solchen Fällen ihren Ursprung als Regenerationserscheinung im Knochenmark nicht besitzen können. Es handelt sich hauptsächlich um die Resistenzherabsetzung, wie man sie z. B. in einigen Fällen perniziöser Anämie (in den schlechten Perioden) vorfindet. Es ist nämlich klar, daß man denken könnte, daß eine Herabsetzung der Resistenz dadurch zustande kommen kann, daß die zirkulierenden Blutkörperchen beeinflusst (beschädigt) werden von gewissen toxischen oder hämolytischen Stoffen, welche die eigentliche Ursache der Anämie bilden.

Schon Hamburger hat gezeigt, daß Hämolytika *in vitro*, den Blutzellen in so geringer Menge zugesetzt, daß die Hämolyse noch nicht eingetreten ist, Blutkörperchen in einer solchen Weise zu beeinflussen imstande sind, daß deren Resistenz hypotonischen NaCl-Lösungen gegenüber herabgesetzt wird. Ich habe mich von der Richtigkeit dessen durch Versuche mit einer Reihe von Hämolytika, u. a. Saponin und Natriumglykocholat, überzeugt. Auf Tab. 24 ist ein solcher Versuch wiedergegeben.

Man sieht, wie es zu einem Hinaufrücken der Grenze für den Beginn der Hämolyse kommt, so daß die Verhältnisse sich ungefähr in gleicher Weise gestalten, wie wenn man bei Patienten eine Herabsetzung der Resistenz vorfinden würde. Interessant ist, daß analoge Verhältnisse auch durch Beeinflussung der Blutkörperchen durch artfremdes Serum hervorgerufen werden könnten. Bekanntlich enthält das Blut der verschiedenen Tierarten oft Heterolysinen in geringer Menge, und man kann wohl annehmen, daß es solche Stoffe sind, die sich geltend machen.

**Tabelle 24.**

Versuchsanordnung: Saponinlösung (0,00075 %) <sup>1)</sup> : 10 cm<sup>3</sup>

NaCl-Lösung (0,9 %) : 90 "

Kaninchenblutkörperchen : 2 "

werden bei Zimmertemperatur durch eine Stunde hingestellt. Als Kontrollproben werden in gleicher Weise

NaCl-Lösung : (0,9 %) : 90 cm<sup>3</sup>

Kaninchenblutkörperchen : 2 "

hingestellt, hernach die Resistenzproben. Resultat:

| % NaCl                 | 0,90 | 0,70 | 0,68 | 0,66 | 0,64 | 0,62 | 0,60 | 0,58 | 0,56 | 0,54 | 0,52 | 0,50 | 0,48 | 0,46 | 0,44 | 0,42      |
|------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----------|
| ne Saponin-<br>wirkung | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | Sp.  | +    | +    | +    | +    | +    | +    | +    | tot.      |
| it Saponin-<br>wirkung | Sp.  | Sp.  | +    | +    | +    | +    | +    | +    | +    | +    | +    | +    | +    | +    | +    | tot. tot. |

**Tabelle 25.**

Versuchsanordnung: Gewaschene Kaninchenblutkörperchen werden mit vier Teilen Menschenserum (eines gesunden, erwachsenen Individuums) im Thermostat bei 37° C durch eine halbe Stunde hingestellt. Als Kontrollprobe wurden unter den gleichen äußeren Bedingungen Kaninchenblutkörperchen mit vier Teilen eigenen Serums hingestellt. Resultat:

| % NaCl.                              | 0,90 | 0,70 | 0,68 | 0,66 | 0,64 | 0,62 | 0,60 | 0,58 | 0,56 | 0,54 | 0,52 | 0,50 | 0,48 | 0,46 | 0,44 | 0,42           |
|--------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----------------|
| ninchenblutkörp.+<br>Kaninchen Serum | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | Sp.  | +    | +    | +    | +    | +    | +    | tot. tot.      |
| ninchenblutkörp.+<br>Menschenserum   | Sp.  | Sp.  | Sp.  | Sp.  | +    | +    | +    | +    | +    | +    | +    | +    | +    | +    | +    | tot. tot. tot. |

In einer Reihe entsprechender Versuche bekam man bald eine stärkere, bald schwächere oder gar keine Herabsetzung. Es werden überhaupt die meisten mäßigen Beschädigungen durch eine Herabsetzung der Resistenz kenntlich. Aus den früheren (S. 31) mitgeteilten Tabellen geht hervor, inwiefern mechanische Beschädigungen, Hinstellen oder Wärmeeinwirkung ganz entsprechende Verschiebungen der Grenze für den Beginn der Hämolyse nach oben hervorrufen können.

Beobachten wir nun die Resistenzherabsetzung bei Patienten, die speziell an chronischem hereditärem hämolytischem Ikterus leiden, dann sehen wir, daß sie mit den experimentell in vitro hervorgerufenen Resistenzherabsetzungen der Blutzellen übereinstimmen. Nur muß hervorgehoben werden, daß es sehr schwierig ist, in seinem Versuche eine passende Beschädigung zu treffen, da diese leicht entweder zu geringgradig wird, so daß gar keine Herabsetzung der Resistenz zustande kommt, oder so bedeutend, daß die Hämolyse spontan eintritt und im Versuche bis zu 0,9 % NaCl-Lösung ansteigt.

Endlich muß hervorgehoben werden, daß es auch möglich ist, in vivo durch experimentelle Einspritzung gewisser Hämolytika die zirkulierenden

<sup>1)</sup> Andere Versuche haben erwiesen, daß diese Konzentration des betreffenden Saponins keine Hämolyse hervorbrachte.



Blutkörperchen minder resistent zu machen. Versuche dieser Art sind doch schwieriger, weil die meisten der eigentlichen Hämolytika, z. B. Saponin, in deren hämolytischer Wirkung vom Plasma gehemmt werden und außerdem im Organismus eher neurotoxisch als hämotoxisch sind. Außerdem können eventuelle Resistenzherabsetzungen der verschiedensten Deutung zugänglich sein. So kommt es mir z. B. vor, als ob die von Handrik gefundenen Herabsetzungen der Resistenz nach der Injektion von Saponin und ölsäuren Natron auch als ein Regenerationsphänomen angesehen werden könnten, und gleiche Betrachtungen können auch geltend gemacht werden bei den oft zitierten Herabsetzungen der Resistenz nach Injektionen von Toluylendiamin (Gilbert und Chabrol, Hertz und Sterling und andere). Dagegen scheinen einige von Troisier und Richet angestellten Versuche recht klar zu sein. Nach intravenöser Injektion von Kobragift an Hunden fanden diese Verfasser, daß die Resistenz in unmittelbarem Anschluß an die Injektion (10 Minuten bis 1 Stunde hernach) bedeutend herabgesetzt wurde. Sie schlossen daraus, daß die roten Blutzellen durch die Fixation des Kobrahämolysines an das Stroma brüchig geworden sind. Ich habe selbst versucht, die Resistenzverhältnisse bei experimenteller Einspritzung verschiedener Blutgifte (Pyrocin, Toluylendiamin u. m.) bei Kaninchen zu untersuchen, habe dies aber aufgegeben, weil es schwierig ist zu unterscheiden, ob die vorgefundenen Resistenzveränderungen auf die Einwirkung der Stoffe auf die zirkulierenden Blutzellen zurückzuführen ist, oder ob neue Blutkörperchen vom Knochenmark gebildet werden.

Das wichtigste Resultat unserer kurzen Untersuchung der Resistenzverhältnisse bei verschiedenen anämischen Zuständen ist wohl die Beobachtung, daß das Symptom der Resistenzherabsetzung für chronischen hereditären hämolytischen Ikterus nicht spezifisch ist und auch bei anämischen Zuständen aus anderen Ursachen gefunden werden kann.

Beurteilt man die Resistenzherabsetzung ausschließlich nach der Grenze für den Beginn der Hämolyse, wird man (s. Tab. 22) sehen, wie man gleichzeitig unter verschiedenen Verhältnissen eine „herabgesetzte“ Resistenz feststellen kann.

Die Resultate meiner begrenzten Anzahl von Untersuchungen lassen sich durch die anderer ergänzen. Doch soll hier wiederum hervorgehoben werden, daß eine große Reihe der Untersuchungen wertlos ist, weil sie mit einer Technik gemacht wurden, welche in Wirklichkeit von der Resistenz nichts besagt. Dies gilt insbesondere für die älteren Methoden, die auf dem Prinzip aufgebaut waren, daß man zu einer bestimmten NaCl-Lösung (z. B. 0,40 %) eine gewisse Menge Blutkörperchen zusetzte und dann bestimmt, wieviel in dieser Lösung hämolysiert wurde. Es ist einleuchtend, daß dies rein zufällig ist. Deshalb findet man auch so viele widersprechende und verwirrende Angaben über die Resistenz bei dieser und jener Krankheit. Geht man jedoch die Resultate derjenigen Untersuchungen durch, welche nach dem Prinzip von Hamburger gearbeitet und welche die Resistenz der Patienten mit verschiedenen Krankheiten unter-

sucht haben (Lit. bei Ribierre und Sandaya), so werden sie sich leicht unter die vorher entwickelten Regeln einreihen lassen. Deutliche Herabsetzung der Resistenz (beurteilt nach der Herabsetzung der Minimumresistenz), ist von verschiedenen Autoren gefunden worden. So fanden Tixier und Troisier beginnende Hämolyse bei 0,66 % in einem Falle myeloider Leukämie. Andere, Strasser und Neumann, v. Limbeck, v. Liebermann, Sandaya fanden ebenfalls bei myeloider Leukämie die Grenze zwischen 0,50—0,60 %. Schultze und Charlton fanden bei akuter lymphatischer Leukämie 0,56 %, Gaisböck bei akuter lymphatischer Leukämie 0,60 %, bei einem Falle septischer Anämie 0,64 %, Strauß bei Leukämie 0,60 %, bei perniziöser Anämie 0,56 % usw.

Indessen wollen wir feststellen, daß die Herabsetzung der Resistenz vorerst nie oder nur selten dieselben hohen Grade erreicht, wie dies beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus der Fall ist, dann aber, daß man in vielen von den anderen Fällen nur mit Vorbehalt sagen kann, daß es sich um eine Herabsetzung der Resistenz handeln kann, wenn die Maximalresistenz ebenfalls stark erhöht ist. In gewissen Fällen ist doch sowohl die oberste als die unterste Grenze ein wenig nach oben verschoben, so daß die Verhältnisse sehr gut, wenn auch in weniger ausgesprochenem Grade dem entsprechen, was man beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus vorfindet.

Hierzu tritt noch der Umstand, daß eine Reihe von Fällen unzweifelhafter perniziöser Anämie, Schwangerschaftsanämien, Malariaanämien usw. gewiß eine noch stärker herabgesetzte Resistenz besitzen, aber aus diesem Grunde falsch gedeutet und in der Kasuistik als Fälle „erworbenen hämolytischen Ikterus“ figurieren. Wir werden darauf noch zurückkommen. In solchen Fällen wird man zuweilen eine ebenso ausgesprochene Herabsetzung der Resistenz finden wie beim eigentlichen chronischen hereditären hämolytischen Ikterus.

Nach den obigen Auseinandersetzungen über die möglichen Ursachen einer vorgefundenen Herabsetzung der Resistenz konnte man sich vorerst denken, daß das Symptom beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus ein Regenerationssymptom wäre. Bei diesem Vorgange findet eine exzessive Regeneration der roten Blutzellen statt, und es liegt die Möglichkeit vor, daß die herabgesetzte Resistenz als Resultat einer regenerativen Erweiterung der Variationsbreite mit besonderem Auftreten minder resistenter Blutzellen vorkommt. Hernach jedoch liegt auch die zweite Erklärungsmöglichkeit des Symptoms vor, nämlich die, daß es infolge einer Beeinflussung der Blutzellen im Kreislauf durch hämolytisch wirkende Stoffe hervorgerufen wird, die an dessen Stroma fixiert waren. Die Herabsetzung der Resistenz wäre danach der Ausdruck einer Beschädigung. Endlich könnte die herabgesetzte Resistenz als eine angeborene Anomalie der Blutzellen bezeichnet werden.

(Welche von diesen Möglichkeiten zur Erklärung herbeigezogen werden soll, wollen wir erst später (Kap. XIV) auseinanderzusetzen versuchen.

## Die Resistenz der Blutzellen anderen hämolytischen Stoffen gegenüber.

Außer hypotonischen NaCl-Lösungen gegenüber hat man die Resistenz der Blutzellen beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus auch anderen Hämolytika gegenüber geprüft. Diese Untersuchungen haben jedoch kein besonderes Interesse erweckt, weil entweder die Resistenz den betreffenden Hämolytika gegenüber keine Abweichung gegen das Normale gezeigt hat oder weil die vorgefundenen Abweichungen dasselbe zum Ausdruck brachten, was man auch bei Verwendung der NaCl-Lösungen erfahren hat.

Zu der letzteren Gruppe gehören z. B. die hypotonischen Rohrzuckerlösungen. Walbum fand bei den Patienten von Faber bei deren Verwendung eine herabgesetzte Resistenz. Ich habe das Phänomen näher untersucht und habe es ganz analog mit den Ergebnissen, die mit NaCl-Lösungen erlangt worden sind, gefunden. Die Hämolyse muß auch derart aufgefaßt werden, daß sie auf analogen physikalisch-chemischen Prozessen beruht.

Die Resistenz Säuren gegenüber (Essigsäure, Salzsäure) wurde von Bittorf und Rosenthal u. a. geprüft. Sie wurde herabgesetzt gefunden. Walbum fand bei den Patienten von Faber bei Verwendung isotoner Phosphatmischungen mit steigender Wasserstoffionkonzentration ebenfalls eine Herabsetzung der Resistenz. Dasselbe fand ich bei Verwendung von einer Reihe Essigsäurelösungen. Es zeigte sich, daß die Minimalresistenz geringer war als normal. Dagegen ließ sich die Grenze der totalen Hämolyse auf Grund der Hämatinbildung oder des Niederschlags der auffallenden Eiweißkörper usw. schwierig bestimmen, was den Wert der Methode wesentlich einschränkt. Die Säurehämolyse gibt hier augenscheinlich ein gleiches Resultat wie die Hämolyse mit hypotonischen NaCl-Lösungen.

Endlich gibt es eine Hämolyse gegenüber den eigentlichen hypolytischen Hämolytika. Von diesen prüfte Roth, Walbum u. a. Saponin und fanden normale Verhältnisse, die Resistenz war nicht herabgesetzt. Bittorf und Rosenthal fanden bei Verwendung von Arachnolysin, Kobragift und Saponin gleichfalls normale Resistenz. Ich selbst habe bei denjenigen meiner Patienten, welche ich daraufhin untersucht habe, in allen zehn Fällen bei der Probe mit Saponin immer Resistenzverhältnisse wie bei Normalen gefunden, selbst wenn die osmotische Resistenz deutlich herabgesetzt war.

Die Technik hat einigermaßen der Technik bei der osmotischen Resistenzprobe entsprochen. Es wurde eine Reihe Saponinlösungen nach dem Differenzprinzip dargestellt: 0,040 %, 0,038 %, 0,036 %, —0,004 %. Zum Hämolyseversuch wurden die Bestandteile in folgendem Verhältnis verwendet:

Saponinlösung: 0,2 cm<sup>3</sup>,  
0,9 % NaCl-Lösung: 0,8 cm<sup>3</sup>,  
4% Blutzellenemulsion: 1,0 cm<sup>3</sup>.

Vorerst wurden die Saponin- und NaCl-Lösungen gemischt, hernach wurden mittels einer Pipette in kräftigem Strahle 1 cm<sup>3</sup> der Blutzellenemulsion in jedes der Gläschen geblasen. Nach kurzem Aufschütteln wurden die Gläschen bei



Zimmertemperatur hingestellt und am nächsten Tag wurde dann abgelesen. Das Prinzip der Ablesung entspricht vollständig dem bei der osmotischen Resistenzprobe geschilderten.

Die Saponinlösungen nehmen beim Hinstellen ab; sie müssen jedes Mal vor dem Gebrauch geschüttelt werden. Die zur Herstellung der Blutzellenemulsion verwendeten Blutkörperchen wurden immer durch Auswaschung mit 0,90 % NaCl-Lösung von ihrem Plasma befreit.

Bei dieser Technik erstreckte sich die Hämolysebreite in der Regel über 6—7 Gläschen, und dies war der Fall, ob das Blut von normalen Menschen oder von Patienten mit verschiedenen Krankheiten herstammte. Es entspricht dies dem Funde von Heuberger und Stepp, wonach die Saponinresistenz mit der bei allen Krankheiten ziemlich gleich war, vorausgesetzt, daß dieselbe Menge Blutzellen zur Verwendung kam. Auch bei Patienten mit chronischem hereditärem hämolytischem Ikterus wich die Hämolysebreite nicht ab von derjenigen, welche sich bei Normalen vorfand, indem nun stets, wenn eine Bestimmung bei Patienten vorgenommen wurde, gleichzeitig eine Kontrollprobe an einem beliebigen, gesunden Individuum gemacht worden ist. Die Grenzen des Beginnes und der totalen Hämolyse fielen dann immer fast zusammen. Die wichtige Tatsache, daß die Blutkörperchen gegenüber der Saponinhämolyse keine Herabsetzung der Resistenz aufweisen, hängt sicher damit zusammen, daß man die Saponinhämolyse als eine quantitative Funktion des Cholesteringehaltes in den Blutzellen (Kurt Meyer) ansehen muß, weshalb sie ganz etwas anderes als die Hämolyse durch hypotonische NaCl-Lösungen zum Ausdruck bringt.

Im Anschluß an diese Ausführungen muß zum Schlusse noch ausgeführt werden, daß Blutzellen beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus auch gewissen schädlichen Einwirkungen anderer Natur gegenüber wenig widerstandsfähig sind. Sie sind dennoch, worauf namentlich Roth und Gerdes aufmerksam machen und Beispiele hiervon anführen, leichter mechanisch verletzbar als Blutzellen normaler Individuen. Wiederholt man danach den auf S. 31 zitierten Versuch mit Schütteln des Blutes mit Glasperlen und verwendet hierbei Blut von Patienten mit chronischem hereditären hämolytischen Ikterus, dann zeigt es sich, daß diese spröder sind, da nach der Zentrifugierung eine spontane Hämolyse im Plasma und die Verminderung der Resistenz gegenüber hypotonischen Lösungen stärker ausgesprochen ist.

Gleichfalls habe ich beobachten können, daß Blutkörperchen von Patienten auch gegen das Hinstellen weniger widerstandsfähig sind als normale Blutzellen, so daß auch hier eine raschere spontane Hämolyse und schnellere Verminderung der Resistenzwerte bei der osmotischen Probe eingetreten ist.

Dieses Verhalten ist theoretisch von geringerem Interesse, weil es kaum etwas anderes oder mehr zum Ausdruck bringt als hypotonische NaCl-Lösungen. Praktisch ist es aber wichtig, es zu kennen, da es die Notwendigkeit einschärft, mit dem Blute mit einer gewissen Vorsicht umzugehen, und zeigt, daß Unterschiede in der Technik eventuell auch grobe Unterschiede der Resultate herbeiführen können.

## Das Verhältniß zwischen Resistenz und Ikterus.

Zum Schlusse seien noch einige Bemerkungen hervorgehoben über das Verhältniß zwischen osmotischer Resistenz und Ikterus und über das Verhalten dieser beiden Faktoren zueinander beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus.

Daß die Resistenz beim allgemeinen Stauungsikterus erhöht ist, ist, wie erwähnt, eine allgemein bekannte Tatsache, bewiesen von Chauffard (1880) und später immer bekräftigt (Ribierre, v. Limbeck u. a.). Ich habe selbst in drei Fällen von tiefem Ikterus eine deutlich erhöhte Resistenz gesehen, sowohl was die Grenze für den Beginn anlangt, als auch die Grenze der totalen Hämolyse, die beide herabgedrückt waren (Tab. 26).

**Tabelle 26.**

Resistenz bei einigen zufällig gewählten Fällen tiefen Ikterus.

|                     | Datum.   | Hb % | „Bilirubinzahl“<br>des Plasmas | Beg.<br>Häm. | Halbe<br>Häm. | Totale<br>Häm. |
|---------------------|----------|------|--------------------------------|--------------|---------------|----------------|
| Ikterus catarrhalis | 10/12—16 | 85   | 120                            | 0,38         | 0,36          | 0,30           |
|                     | 28/12 „  | 86   | 52                             | 0,42         | 0,38          | 0,34           |
|                     | 18/1—17  | 87   | 31                             | 0,44         | 0,40          | 0,38           |
|                     | 27/1 „   | 85   | 12                             | 0,46         | 0,42          | 0,38           |
| Cholangitis chron.  | —        | 60   | 80                             | 0,40         | 0,36          | 0,30           |
| Cholangitis chron.  | —        | 101  | 150                            | 0,38         | 0,34          | 0,26           |

In einer größeren Zahl leichter Ikterusfälle wurde dagegen keine kenntliche Veränderung der Resistenz gefunden; der Ikterus muß eine gewisse Intensität besitzen, wenn dies der Fall sein soll. Nur wenn die „Bilirubinzahlen“<sup>1)</sup> im Plasma bis gegen 50 und darüber steigen, wird die Resistenzherabsetzung deutlich, bei „Bilirubinzahlen“ von 30 und darunter nicht. Die Ursache der Erhöhung der Resistenz muß darin gesucht werden, daß im Blute Stoffe kreisen, welche in die Blutzelle aufgenommen werden und die Adhäsionsbedingungen in einer solchen Weise verändern, daß das Hämoglobin fester gebunden wird. Diese allgemein akzeptierte Erklärung beruht darauf, daß die Resistenzerhöhung klinisch und experimentell sich so rasch und genau dem Ikterus anschließt, daß man sie nur als durch die Beeinflussung der kreisenden Blutkörperchen entstanden ansehen muß und keine Anhaltspunkte dafür vorhanden sind, daß man sie einer Neubildung mehr resistenter Blutzellen oder umgekehrt, wie dies z. B. Limbeck annahm, dem Zugrundegehen weniger widerstandsfähiger zuschreiben sollte. Welche diese Stoffe sind, ist unbekannt (Gallensäuren?). Das Phänomen gelingt es in vitro beim Hinstellen der Blutkörperchen mit ikterischem Plasma nicht künstlich hervorzurufen.

Die erhöhte Resistenz wird da in genaue Analogie zu stellen sein zu der früher erwähnten, bei starkem Ikterus vorkommenden Vergrößerung des Durchschnittsdurchmessers der roten Blutzellen und die Betrachtungen, welche im betreffenden Kapitel über das Verhältniß zwischen Ikterus

<sup>1)</sup> Näheres über „Bilirubinzahl“ s. Kap. VII.

und Mikrozytose beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus angeführt worden sind, können mutatis mutandis direkt auch auf das Verhältnis zwischen Ikterus und die herabgesetzte Resistenz bei dieser Krankheit überführt werden.

Es herrscht ein gegensätzliches Verhältnis zwischen den beiden Symptomen. Der Ikterus wirkt der Herabsetzung der Resistenz entgegen, da aber der Ikterus beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus fast immer (s. Kap. VII) relativ schwach ist und von einer Intensität, welche auch z. B. bei einem gewöhnlichen Retentionsikterus die Resistenz nicht kennbar beeinflußt, kann man nicht erwarten, daß er die Resistenzherabsetzung vermindern könnte. Nur unter gewissen Umständen kann man vermuten, daß dies möglich wäre, z. B. bei Gallensteinkomplikationen mit starkem Retentionsikterus. In diesem Falle stünde nichts im Wege, daß das Symptom der herabgesetzten Resistenz vollständig verborgen bleiben könnte.

Resumé. 1. Das Symptom der Resistenzherabsetzung findet man nahezu konstant beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus. In der Regel ist die Herabsetzung der Resistenz stark ausgesprochen, zeitweise ist sie relativ gering und in ganz vereinzelter Fällen scheint sie ganz gefehlt zu haben.

2. Das Symptom ist für die Krankheit nicht pathognomonisch und kann, wenn auch in geringem Grade, sich bei verschiedenen anderen anämischen Zuständen finden.

3. Nach vorläufiger Untersuchung wird es möglich sein, das Symptom entweder als eine angeborene Bildungsanomalie der roten Blutzellen oder als ein Regenerationssymptom oder als den Ausdruck dafür zu erklären, daß die Blutzellen im Kreislaufe beeinflußt wurden von toxisch oder hämolytisch wirkenden Stoffen. (Eine nähere Bewertung aller dieser Möglichkeiten folgt im Kap. XIV.)

## Kapitel VI.

### Die weißen Blutkörperchen.

Deren Verhalten soll nur kurz besprochen werden, da sich das Hauptinteresse an die roten Blutzellen knüpft und da die Veränderungen in der Zahl und Veränderung der weißen Blutzellen nur von sekundärer Bedeutung sind. Die Resultate meiner eigenen Untersuchungen sind auf Tab. 27 angeführt. Man ersieht hieraus vorerst, daß deren Anzahl bei verschiedenen Individuen variierend gefunden wurde zwischen 4800 bei 22800 per mm<sup>3</sup>, daß sie sich aber in der Regel innerhalb der als normal zu bezeichnenden Grenzen gehalten hat. Hie und da wurden diese überschritten, so daß eine leichte Hyperleukozytose vorhanden war. Ich will jedoch gleich bemerken, daß ich auf die absolute Zahl hier kein Gewicht lege, denn die Blutproben wurden unter ungleichen Bedingungen und ohne



Rücksicht auf verschiedene physiologische Momente entnommen, welche erfahrungsgemäß Schwankungen in der Leukozytenzahl bewirken wie psychische Reizzustände, Muskelbewegung, Verdauung usw. Sie sind weiterhin entnommen zu verschiedenen Tageszeiten und endlich bald in liegender, bald in stehender Stellung ohne Rücksicht auf die statischen Reaktionen, ein Umstand, der bekanntlich Schwankungen der Leukozytenzahl bis zu 100 % bewirken kann (Hasselbalch und Hegerdahl, Gustav Jörgensen). Man kann sagen, daß die Leukozytenzahl in der Regel derjenigen entspricht, die man unter gleichen Bedingungen bei normalen Individuen findet, aber daß eine gewisse Tendenz zur Hyperleukozytose besteht. Leukopenie findet sich dagegen in keinem Falle.

Betrachten wir zunächst die wechselseitigen Mengenverhältnisse zwischen den verschiedenen Zellenformen, dann sieht man, daß das Verhältnis zwischen polynukleären und mononukleären Zellen recht unverändert ist. Oft sieht man, und zumeist recht ausgesprochen, daß bei Vermehrung der Gesamtzahl etwas Polynukleose vorhanden ist. Bei Kindern sieht man in gleicher Weise wie bei normalen Kindern mehr mononukleäre Formen als bei Erwachsenen. Zuweilen sieht man auch andere Veränderungen im Bilde. So sieht man in den meisten Fällen einige Myelozyten und Metamyelozyten, die zweifellos als Zeichen eines gewissen Reizzustandes im myeloischen System des Knochenmarkes anzusehen sind. In einzelnen Fällen findet sich Eosinophilie bis zu 4—5 %. Von Monozyten fand ich oft eine ziemlich große Menge vor.

Diese Resultate entsprechen ungefähr dem, was auch andere gefunden haben. Es besteht daher kein Grund, verschiedene Beobachtungen zu besprechen. Hie und da ist die Hyperleukozytose in noch höherem Grade erwiesen als in einem meiner Fälle. Zwischen 20 000 und 30 000 weiße Blutkörperchen werden nicht selten beobachtet, und in vereinzelt Fällen (Götzky und Isaac, Schybergson) ist sie bis zu 70 000 und 80 000 gestiegen<sup>1)</sup>. In den Fällen, in welchen so hohe Zahlen gefunden wurden, war dies im Anschluß an „Krisen“. Unmittelbar nach einem starken Hervortreten der Anämie ist eine Hyperleukozytose eingetreten, und diese wurde als eine Reizungsleukozytose aufgefaßt. Diese Annahme wird dadurch gestützt, daß die Hyperleukozytose vorzüglich bei einer Vermehrung der Zahl der polynukleären Leukozyten auftritt mit gleichzeitigem reichlichem Auftreten der Myelozyten und Normoblasten. Die Anzahl der Myelozyten wurde beobachtet bis zu 15,5 % (Götzky und Isaac) und 20 % hat Schybergson gesehen. Lommel hat einen Fall mit über 70 % myelozytären Elementen, hiervon 64,9 % Myeloblasten, aber seine Fälle sind, wie früher erwähnt, fehlerhaft als chronischen hereditären hämolytischen Ikterus diagnostiziert.

Leukopenie wird von einzelnen erwähnt, aber Fälle solcher Art waren nicht hereditär, sind vielleicht als perniziöse Anämien, als Morbus Banti

<sup>1)</sup> Der von Nobel mitgeteilte Fall, wo die Anzahl bis auf 206,000 stieg, ist kaum hierher zu zählen. Der Fall war nicht hereditär und eher eine Pseudo-leukämie splenica infantum (?).

Tabelle 27.

Die weißen Blutkörperchen bei 24 Patienten mit chron. heredit. häm. Ikterus.

| Pt.-Nr. | Ge-<br>schlecht | Alter | Datum                    | Hb % | Anzahl der<br>weißen Blut-<br>körperchen | Polynukl.<br>Neutro-<br>phile | Eosino-<br>phile | Mast-<br>zellen | Mono-<br>zyten    | Myelo-<br>zyten | Lympho-<br>zyten |
|---------|-----------------|-------|--------------------------|------|--|-------------------------------|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|------------------|
| 1       | ♂               | 51    | { 1914<br>8/5-1916       | 70   | 6,100                                    | —                             | —                | —               | —                 | —               | —                |
| 2       | ♀               | 24    | 1/5-1916                 | 66   | 11,200                                   | 60 %                          | 1 %              | 0               | 3 %               | 0               | 36 %             |
| 3       | ♀               | 17    | 24/6-1917                | 41   | 9,600                                    | 72 %                          | 2 %              | 0               | 1 %               | 0               | 23 %             |
| 4       | ♀               | 8     | — 1913                   | 55   | 9,200                                    | 60 %                          | 2 %              | 0               | 7 % <sup>1)</sup> | 0               | 32 %             |
| 5       | ♀               | 7     | 29/5-1917                | 55   | 9,000                                    | 63 %                          | 2 %              | 0               | 0                 | 0               | 35 %             |
| 6       | ♀               | 2     | 29/5-1917                | 68   | 12,400                                   | 66 %                          | 5 %              | 0               | 3 %               | 0               | 26 %             |
| 7       | ♂               | 3     | 20/5-1916                | 71   | —  | —                             | —                | —               | —                 | —               | —                |
| 8       | ♂               | 52    | 4/9-1916                 | 66   | 22,800                                   | 54 %                          | 1 %              | 0               | 2 %               | 0               | 43 %             |
| 9       | ♂               | 27    | Dec.-1916                | 81   | 6,600                                    | 68 %                          | 0                | 1 %             | 1 %               | 1 %             | 29 %             |
| 10      | ♀               | 54    | 6/5-1917                 | 61   | 14,400                                   | 78 %                          | 1 %              | 0               | 2 %               | 1 %             | 17 %             |
| 11      | ♀               | 25    | — 1917                   | 85   | 14,410                                   | 65 %                          | 1 %              | 1 %             | 2 %               | 0               | 32 %             |
| 12      | ♀               | 35    | 20/7-1917                | 77   | 15,100                                   | 71 %                          | 1 %              | 1 %             | 1 1/2 %           | 1 1/2 %         | 24 %             |
| 13      | ♀               | 3     | 20/7-1917                | 85   | 13,200                                   | 72 %                          | 1 %              | 0               | 0                 | 0               | 27 %             |
| 14      | ♀               | 49    | 10/5-1917                | 79   | 19,100                                   | 55 %                          | 2 %              | 0               | 0                 | 0               | 43 %             |
| 15      | ♀               | 23    | 10/5-1917                | 77   | 7,100                                    | 69 %                          | 1 1/2 %          | 1 1/2 %         | 0                 | 2 %             | 22 %             |
| 16      | ♀               | 36    | 6/2-1918                 | 100  | 9,200                                    | 68 %                          | 4 %              | 0               | 4 %               | 0               | 24 %             |
| 17      | ♀               | 3     | 30/1-1917                | 78   | 8,600                                    | 70 %                          | 1 %              | 0               | 6 %               | 0               | 23 %             |
| 18      | ♀               | 48    | 23/11-1916               | 79   | 20,100                                   | 59 %                          | 2 %              | 0               | 3 % <sup>1)</sup> | 0               | 46 %             |
| 19      | ♀               | 44    | 29/11-1916               | 68   | 10,000                                   | 67 %                          | 2 %              | 0               | 1 1/2 %           | 1 %             | 29 %             |
| 20      | ♀               | 24    | { 24/5-1917<br>6/9-1916  | 68   | 5,800                                    | 75 %                          | 2 %              | 1 %             | 4 %               | 1 %             | 17 %             |
| 21      | ♀               | 11    | { 10/11-1916<br>6/9-1916 | 46   | 10,400                                   | 70 %                          | 2 %              | 2 %             | 3 %               | 1 %             | 17 %             |
| 22      | ♀               | 9     | 10/11-1916               | 58   | 13,100                                   | 63 %                          | 2 %              | 1 %             | 4 %               | 0               | 30 %             |
| 23      | ♀               | 26    | 23/7-1917                | 36   | 4,800                                    | 50 %                          | 5 %              | 0               | 2 %               | 1 %             | 42 %             |
| 24      | ♀               | 32    | 14/8-1917                | 55   | 5,400                                    | —                             | —                | 0               | —                 | —               | —                |
|         |                 |       |                          | 70   | 10,650                                   | 70 %                          | 2 %              | 0               | 9 %               | 1 %             | 18 %             |
|         |                 |       |                          | 60   | 11,100                                   | 61 %                          | 1 1/2 %          | 0               | 4 %               | 0               | 34 %             |

1) Dazwischen vielleicht einzelne Myelozyten.

oder dergleichen aufzufassen, doch fanden Benjamin und Sluka in zwei hereditären Fällen relativ niedrige Zahlen bis zu 3000<sup>1)</sup>.

Eosinophilie (bis zu 9 %) ist von verschiedenen beobachtet worden (Götzky und Isaac, Hellström, Lindbom, Lichtwitz u. a.). Im Falle von Götzky und Isaac, bei welchem häufige Blutuntersuchungen gemacht worden sind, war die Anzahl sehr schwankend, so daß man an einem Tage unter 1 %, am anderen bis zu 9 % gefunden hat. Die Anzahl der basophilen granulierten Leukozyten „Mastzellen“ wird von Schybergson als erhöht bis zu 5 % erwähnt.

Endlich muß bemerkt werden, daß man bei verschiedenen Blutuntersuchungen recht oft zahlreiche große mononukleare Zellen findet wie die oben erwähnten, und man sieht sie rubriziert als Monozyten (z. B. Götzky und Isaac bis zu 25 %), große mononukleare, Übergangsformen usw.

Resumé. Beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus findet man während der ruhigen Krankheitsperioden die Anzahl der weißen Blutzellen normal oder nur leicht erhöht. Das Verhältnis zwischen poly- und mononukleären Formen ist dann recht normal. Man findet in der Regel einige wenige Myelozyten, hier und da leichte Eosinophilie. Außerdem findet man oft eine leichtere Monozytose.

2. Zuweilen findet man eine mehr hervortretende Hyperleukozytose. Diese ist charakteristisch durch eine Zunahme der polynukleären Leukozyten, begleitet von einer Zunahme der Myelozyten. Sie ist am stärksten ausgesprochen während der schlechten Perioden der Krankheit, besonders im Anschluß an „Krisen“ und ist als eine reaktive Hyperleukozytose aufzufassen.

## Kapitel VII.

### **Ikterus.**

Trotzdem dieses Symptom von sekundärer Bedeutung ist, hat es doch der Krankheit den Namen verliehen, weil es in der Regel dasjenige ist, welches zuerst in die Augen fällt und die Aufmerksamkeit des Kranken und Arztes auf sich lenkt. Chauffard war der erste, der die Krankheit als „Ikterus hämolyticus“ (ictère hémolytique) bezeichnet hat, indem er hierdurch die Pathogenese des Ikterus, der mit der Krankheit einhergeht, hervorheben wollte. Theoretisch ist der Namen nicht richtig, weil er ein einzelnes und sekundäres Symptom zu sehr in den Vordergrund stellt, da hämolytischer Ikterus, d. h. ein Ikterus auf Grund erhöhter Hämolyse, bei einer Reihe anderer Krankheiten und Zustände vor-

<sup>1)</sup> Pollitzer machte auf den interessanten Unterschied aufmerksam, der zwischen hämolytischem Ikterus und perniziöser Anämie besteht, indem bei letzterer während der Krisen sich eine deutlich ausgesprochene Leukopenie vorfindet.



kommt, bei denen aus dieser und jener Ursache ein vermehrter Zerfall der roten Blutzellen vor sich geht. Praktisch hat die Bezeichnung den Übelstand, daß das Symptom Ikterus bei der klinischen Untersuchung oft kaum oder gar nicht sichtbar ist.

Der Ikterus tritt im allgemeinen beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus als Bilirubinämie auf, begleitet von leichter Verfärbung der Haut und Skleren, aber ohne Bilirubinurie, dagegen findet sich in der Regel starke Urobilinurie. Die Faeces sind nicht entfärbt, im Gegenteil stark gefärbt und enthalten abnorm reichliche Mengen Urobilin.

Diese Charakteristika des Ikterus wurden schon von Minkowski hervorgehoben, und spätere Publikationen bestätigen dies. Während akuter Attacken und im Falle von Komplikationen mit Gallensteinleiden (s. sp.) kann das Bild verändert werden.

Bevor ich zur Besprechung meiner diesbezüglichen Untersuchungen übergehe, will ich einige Bemerkungen zur Technik vorausschicken.

**Plasma.** Zum qualitativen Nachweis des Bilirubins im Plasma wurde teils die gelbe Farbe des Bilirubins, teils die Gmelinsche Reaktion benutzt. Die Bilirubinämie zeigt sich in einer mehr oder minder kräftig gelben Verfärbung des Plasmas. Wird damit die Gmelinsche Reaktion vorgenommen, indem man in einem Zwergreagensglas das Plasma über das Reagens aufschichtet, entsteht am Übergange zwischen denselben ein blauer Ring, der von dem Hintergrunde des durch die Säurewirkung koagulierten Eiweißkörpers sich deutlich abhebt. Ist viel Bilirubin vorhanden, tritt die Reaktion sofort auf, findet sich nur eine geringe Menge hiervon, dann bedarf es hierzu einiger Minuten. Die Reaktion wird nach einem  $\frac{1}{2}$ —1stündigen Stehen stärker. Der blaue Ring bildet sich erst am Übergange zwischen Reagens und Plasma, steigt hernach über das weißliche Gerinnsel, welches in seiner unteren Partie eine gelbliche Farbe annimmt (Xanthoproteinreaktion). Bei hohen Graden der Bilirubinämie kommt es dann zu den übrigen Farbenringen, welche die Gmelinsche Reaktion charakterisieren, in der Regel bildet sich jedoch nur ein stärkerer oder schwächerer bläulicher Ring. Man soll die Reaktion nur am frischen Plasma machen, da durch ein Stehen von 1—2 Tagen die Reaktion geschwächt wird (Scheel). Als Reagens benützte wir das Gilbertsche Reagens (Acid. nitr. 300, Nitrit. natric. 0,06). Es muß hervorgehoben werden, daß die Gmelinsche Reaktion nicht so fein ist wie die direkte Farbenreaktion, da die gelbe Farbe bei der Verdünnung eines ikterischen Plasmas deutlich länger besteht als der positive Ausfall der Gmelinschen Reaktion.

Zur quantitativen Bestimmung von Bilirubin in Plasma habe ich eine einfache Verdünnungsmethode ausgearbeitet und benützt. 1 cm<sup>3</sup> Plasma wird in einem kleinen Reagensglas mit 0,9 % NaCl-Lösung verdünnt, bis es dieselbe schwach gelbliche Farbe erhält wie eine Standardfarbe, bestehend aus Kal. bichromat. 0,05, Aq. destil. 500, Acid. sulfuric. Gtt 2. Bei der Vergleichung muß die Standardflüssigkeit in einem Reagensglas von genau derselben Art und Dicke sich befinden wie das, worin die Verdünnung stattgefunden hat, und die Vergleichung muß mit einem weißen Mattglas als Hintergrund vorgenommen werden. Liegt Farbenidentität vor, gießt man die Verdünnung in ein Meßglas und mißt die Anzahl der cm<sup>3</sup>. Diese Zahl ist die „Verdünnungszahl“ oder „Bilirubinzahl“. Bei normalen Individuen liegt sie zwischen 1 und 5.

Die Methode beruht auf dem Prinzip, daß das Bilirubin der einzige gelbe Farbstoff im Plasma ist. Dies gilt nur annähernd, da lipochrome Pigmente in geringer Anzahl vorkommen können. Die Menge, von der hier die Rede sein kann, spielt doch kaum eine praktische Rolle, da sie sehr gering ist und eventuell nur einer Verdünnungszahl von 0 bis höchstens 3 bis 4 entspricht.

(Näheres über diese Methode findet man in Meulengracht „Die klinische Bedeutung der Untersuchung auf Gallenfarbstoff im Blutserum“, D. Arch. f. kl. Med., Heft 5/6, Bd. 132, 1920, und „Ein Bilirubinkolorimeter für klinische Bestimmung des Gallenfarbstoffes im Blute“, D. Arch. f. kl. Med. 1921. Bd. 137, Heft 1—2.)

Das Urobilin kommt im Plasma wahrscheinlich als Urobilinogen vor. Beim Stehen im Licht geht jedoch das Urobilinogen rasch in Urobilin über und da man die Probe nicht immer sofort anstellen kann, ist es praktischer zu warten, diese Umwandlung vor sich gegangen ist und dann das Urobilinogen als Urobilin zu bestimmen. Ich ließ deshalb die Plasmen einige Stunden während des Tages stehen und habe dann die Urobilinreaktion nach Schlesinger (s. u.) gemacht und am folgenden Tage abgelesen. Die Urobilinreaktion ist im Plasma nicht so empfindlich wie im Urin, was wohl daran liegt, daß der Alkoholzusatz die Eiweißkörper fällt und etwas vom Farbstoff mitreißt. Ein Vergleich der Urobilinproben im Plasma und Urin, denen eine gleich große Menge Urobilin zugesetzt wurde, zeigte, daß die Urinproben fast doppelt so stark verdünnt werden mußten als die Plasmaproben, ehe die Reaktion verschwand. Zur Verdünnung wurde normales Plasma bzw. Urin verwendet. Schlesinger gibt wohl an, daß die Reaktion im Plasma ebenso empfindlich ist wie im Urin, ich kann dies jedoch nicht bestätigen.

Urin. Zum Nachweis der Gallenfarbstoffe — Bilirubin und Biliverdin, das sich beim Stehen des Urins bildet — wurde die Gmelinsche Reaktion mit der Modifikation nach Rosenbach angewendet, bei welcher der Urin filtriert und die Reaktion am Filter vorgenommen wird.

In frisch gelassenem Urin findet man nicht Urobilin, sondern Urobilinogen. Dieses geht beim Stehen — im Sonnenlicht im Laufe einiger Minuten, bei Tageslicht im Laufe einiger Stunden — in Urobilin über. Da beide Stoffe dieselbe Bedeutung haben, ist es am leichtesten sie unter einem zu bestimmen, wenn der Urin einige Stunden bei Tageslicht gestanden hat. Zum Nachweis des Urobilins dient dann die von Schlesinger angegebene Reaktion; gleiche Teile des Urins und Reagens — 10 % Aufschlemmung von Zinkacetat im absoluten Alkohol — werden gemischt, geschüttelt und filtriert. Die Probe steht bis zum nächsten Tage. Grüne Fluoreszenz der Flüssigkeit ergibt dann die Anwesenheit von Urobilin. Die Fluoreszenz ist am stärksten im auffallenden Sonnenlicht gegen einen dunklen Hintergrund; an trüben Tagen tritt die Fluoreszenz nicht so deutlich hervor und wird auch nicht gut gesehen. Behufs quantitativer Bestimmung des Urobilins (oder Urobilinogens) stehen uns verschiedene komplizierte und langwierige Methoden zu Gebote. Ich habe nicht versucht, diese Methoden bei meinen Untersuchungen zu verwenden, da es unmöglich wäre, ein größeres Krankenmaterial derart zu untersuchen und in Evidenz zu halten. Eine allerdings etwas grobe Mutmaßung über die Menge des Urobilins ergibt in der Methode von Schlesinger der Grad der Fluoreszenz, doch ist es möglich, daß andere Umstände (die Konzentration des Urins, Reaktion, die Abwesenheit anderer Stoffe usw.) auf den Grad der Fluoreszenz einwirken können. Bei meinen Untersuchungen habe ich die Bezeichnungen +, ++ und +++ zur Anwendung gebracht, um hiermit eine deutliche, starke und sehr starke Reaktion anzuzeigen; es ist dies jedoch nur ein ziemlich mangelhaftes Verfahren, da die Stärke der Reaktion von verschiedenen Umständen abhängig ist, auf welche man keine Rücksicht nimmt. Unter anderem wurde von Marcussen und S. Hansen nachgewiesen, in welcher Weise auch die Reagens sich beim Stehen verändert, was ebenfalls Veränderungen in der Stärke der Reaktion bewirken kann.

Faeces. Diese wurden nur auf direkte Beobachtung der Farbe hin untersucht. In den Faeces findet man unter normalen Verhältnissen kein Bilirubin, die Farbe wird zumeist auf Urobilin (Urobilinogen) zurückgeführt. Bei der Bewertung dessen, ob die Faeces stärker gefärbt sind als normal, darf man sich von der mehr oder minder dunklen Farbe, welche die Oberfläche des Kotes beim Stehen im Licht annimmt, nicht täuschen lassen, das auf äußeren Oxydationsprozessen der Farbstoffe beruht. Die Farbe muß entweder auf ganz frischen Faeces oder im Innern derselben beobachtet werden.

## Das Vorkommen des Symptomes und dessen weitere Gestaltung.

In Tab. 27 ist dargestellt, wie sich das Symptom Ikterus in meinen Fällen verhalten hat. Da ein Teil der Patienten wiederholt untersucht worden sind und da namentlich der Urin bei einzelnen täglich durch längere Perioden hindurch untersucht worden ist, sind in die Tabelle nur die Resultate von den Tagen aufgenommen, an denen der Patient selbst vollständig untersucht worden ist.

Man kann nun sehen, inwiefern der Ikterus zuerst und weiterhin ein konstantes Symptom war. Er findet sich bei allen Patienten und gelegentlich jeder Untersuchung. Dies bedeutet jedoch nicht, daß der Ikterus immer direkt sichtbar ist, denn in einer Reihe von Fällen sind die Patienten anscheinend ganz und gar nicht ikterisch. Es besteht kein Ikterus der Haut oder Skleren, der Urin ist nicht dunkel und die Faeces anscheinend normal. Erst eine genauere Untersuchung entdeckt den Ikterus, indem bei der Blutprobe das Blutplasma durch das Bilirubin kräftig gelb erscheint und eine Untersuchung des Urins eine Urobilinurie nachweist. Es ist wichtig dies zu wissen, zumal der Namen der Krankheit dieses Symptom so besonders hervorhebt. Da der Ikterus oft das einzige Symptom ist, auf das die Patienten selbst Gewicht legen, halten sie sich in solchen Fällen oft für gesund, und der Arzt, welcher bei der Untersuchung vielleicht nur eine leichte Anämie und Milzgeschwulst findet, setzt diesen Befund nicht in Verbindung mit der Diagnose des chronischen hereditären hämolytischen Ikterus. Ein lehrreiches Beispiel ergeben meine Beobachtungen 14 und 15, wo beide, Mutter und Tochter, an der Krankheit leiden, nie jedoch eine Ahnung hiervon hatten. Eine zufällige Untersuchung der Mutter entdeckt die Milzvergrößerung und der Blutbefund sichert die Diagnose. Ihre Tochter, die während des Wachstums etwas an „Bleichsucht“ gelitten hat, sonst aber für gesund gehalten wurde, zeigt bei der Untersuchung, daß sie ebenfalls krank ist (Milztumor, Blutveränderungen usw.). Keiner der beiden Patienten ist sichtbar ikterisch, aber bei beiden findet sich Bilirubinämie und bei der ersteren Urobilinurie. Im allgemeinen wird jedoch der Ikterus als ein schwach gelblicher Stich ins Gelbliche an der von vornherein leicht anämischen Haut oder als eine leichte Gelbfärbung der Skleren wahrgenommen. Die Patienten werden oft als blaßgelb beschrieben oder von „südländischem“ Aussehen u. ä.

Bei anderen Patienten ist dagegen der Ikterus ein sehr dominierendes Symptom. Er kann konstant und so stark sein, wie man ihn in Fällen stärkeren Retentionsikterus findet. Beobachtung 23 betrifft ein junges Mädchen, dessen Ikterus so stark ist, daß sie, trotzdem sie sich recht wohl befindet, sich entschlossen hat, sich aus kosmetischen Gründen operieren zu lassen. Bei ihr fand man neben dem starken Hautikterus eine kräftige Bilirubinämie mit der „Bilirubinzahl“ 54 und eine sehr starke Urobilinurie.



Bei den allermeisten Patienten ist der Ikterus in seiner Intensität zumeist wechselnd. In gewissen Zeitperioden tritt dies sehr stark hervor. Welche Verhältnisse hier ihren Einfluß ausüben, wird später zur Sprache gebracht bei der Besprechung der akuten Exazerbationen (Krisen).

Zeichen auf Gallenvergiftung (Hautjucken, Bradykardie, hämorrhagische Diathese usw.), die allgemein auf Gallen-

Tabelle 28.

Das Symptom Ikterus bei 24 Fällen von chron. hered. häm. Ikterus.

|         | Datum      | Hb % | Hautikterus    | Plasma    |             | Urin      |          | Faeces     |
|---------|------------|------|----------------|-----------|-------------|-----------|----------|------------|
|         |            |      |                | Bilirubin | Urobilin    | Bilirubin | Urobilin |            |
| Beob. 1 | 8/5—16     | 66   | kein           | +         | —           | ÷         | ÷        | stark gefä |
| " 2     | 1/5—16     | 41   | minimal        | +++ (9)   | ÷           | ÷         | +++      | " "        |
| " 3     | 24/6—17    | 55   | schwach        | +++ (12)  | —           | ÷         | +++      | " "        |
| " 4     | —13        | 55   | minimal        | +         | —           | ÷         | +        | " "        |
| " 5     | 29/5—17    | 68   | kein           | ++        | —           | ÷         | ++       | " "        |
| " 6     | 29/5—17    | 71   | "              | +         | —           | ÷         | +++      | " "        |
| " 7     | 20/5—16    | 66   | "              | +         | —           | ÷         | +++      | " "        |
| " 8     | 4/9—16     | 81   | schwach        | ++        | —           | ÷         | +++      | " "        |
| " 9     | —16        | 61   | "              | ++        | zweifelhaft | ÷         | +++      | " "        |
| " 10    | 6/5—17     | 85   | deutlich       | +++ (25)  | +           | ÷         | +++      | " "        |
| " 11    | —17        | 77   | zweifelhaft    | +++ (9)   | —           | ÷         | +++      | " "        |
| " 12    | 20/7—17    | 85   | deutlich       | +++ (32)  | —           | ÷         | ÷        | " "        |
| " 13    | 20/7—17    | 95   | kein           | +         | —           | ÷         | ÷        | " "        |
| " 14    | 10/5—17    | 70   | "              | ++        | —           | ÷         | ÷        | " "        |
| " 15    | 10/5—17    | 77   | "              | +         | —           | ÷         | +        | " "        |
| " 16    | 6/2—18     | 100  | zweifelhaft    | +         | —           | ÷         | +        | " "        |
| " 17    | 30/1—17    | 78   | kein           | Spur (3)  | —           | ÷         | ÷        | " "        |
| " 18    | 23/11—16   | 79   | schwach        | +         | —           | ÷         | +        | " "        |
| " 19    | 23/11—16   | 68   | minimal        | ++        | —           | ÷         | ++       | " "        |
| " 20    | 24/5—17    | 68   | "              | +++ (10)  | —           | ÷         | +++      | " "        |
| " 21    | { 6/9—16   | 46   | "              | ++        | —           | ÷         | ++       | " "        |
| "       | { 10/11—16 | 58   | "              | ++        | —           | ÷         | ++       | " "        |
| " 22    | { 6/9—16   | 36   | "              | ++        | ÷           | ÷         | ++       | " "        |
| "       | { 10/11—16 | 55   | "              | ++        | ÷           | ÷         | ++       | " "        |
| " 23    | { 23/7—17  | 70   | deutlich       | +++ (41)  | ÷           | ÷         | +++      | " "        |
| "       | { 5/9—17   | 70   | ziemlich stark | +++ (54)  | ÷           | ÷         | +++      | " "        |
| " 24    | 14/8—17    | 60   | deutlich       | +++ (20)  | ÷           | ÷         | +        | " "        |

säuren zurückgeführt werden, sind bei keinem Patienten vorgekommen.

Es geht weiter aus der Tabelle hervor, daß ein Parallelismus zwischen den zwei Symptomen Anämie und Ikterus nicht besteht. In groben Zügen ist dies wohl der Fall, insofern als die ganz leichten Fälle weder starke Anämie noch starken Ikterus darbieten. Sonst ist es jedoch auffallend, daß bei tiefem Ikterus die Anämie geringgradig und umgekehrt bei schwachem Ikterus eine recht hochgradige Anämie vorhanden sein kann. Bei Beobachtung 12 und 23 findet man demnach Hämoglobinwerte von 85 % und 70 % gleichzeitig damit, daß

die Patienten recht stark ikterisch sind mit „Bilirubinzahlen“ im Plasma von 32 bzw. 41 und 54. Bei Beobachtung 2 und 3 ist die Anämie stärker, Hgbwerte 41 und 55, aber der Ikterus ist kaum sichtbar und die Bilirubinzahl im Plasma beträgt 9 bzw. 12. Trotzdem beide Symptome beigeordnet und beide als Folge eines vermehrten Blutzerfalles anzusehen sind, verlaufen sie doch nicht derart parallel, indem jedes für sich außer von dem Blutzerfall noch von der Funktionstätigkeit eines anderen Organes abhängt, nämlich des Knochenmarkes bzw. der Leber.

Werden die einzelnen Elemente des Ikterus für sich betrachtet und werden sie mit Rücksicht auf Vorkommen und Stärke gegeneinandergestellt, so sieht man, daß die Bilirubinämie konstant und oft recht stark ist. Das Plasma hat eine kräftige gelbe Farbe und gibt eine positive Gmelinsche Reaktion. Die Verdünnungszahlen variieren zwischen 3 und 54. Die Zahl 3 fällt doch innerhalb der Grenzen des normalen. Es besteht eine recht genaue Proportionalität zwischen Bilirubinämie und Ikterus der Gewebe, d. h. der Haut und Skleren. Je stärker die Bilirubinämie, umso stärker der Ikterus. Es scheint sich so zu verhalten, daß bei einer den „Bilirubinzahlen“ 8—12 entsprechenden Bilirubinämie es zu einem sichtbaren Gewebsikterus kommt, bei niedrigeren Zahlen ist ein solcher unsichtbar oder zweifelhaft, bei höheren deutlich und stark. Dagegen findet sich kein Bilirubin im Urin. Es verbleibt im Plasma, so daß ich es nicht einmal bei den stärkstikterischen Patienten im Urin, selbst bei Verwendung der Hammarstenschens Reaktion, die angeblich einem bei Gallenfarbstoffgehalt im Verhältnis 1:500 000 noch positiv sein soll, feststellen konnte. (Es sei bemerkt, daß ich nie Gelegenheit hatte, Patienten während akuter Exazerbationen zu untersuchen, ebenso auch nicht Fälle von Stauungsikterus bei komplizierenden Gallensteinleiden.) Auf Grund des Urobilingehaltes ist der Urin etwas dunkel, von rotbrauner Farbe. Hierzu tragen sicher auch andere Farbstoffe bei, denn man sieht zeitweise, daß recht helle Urine eine kräftige Urobilinreaktion geben. Die Urobilinreaktion war aber nie ganz konstant. In einigen leichten Fällen, in denen der Ikterus sehr schwach war, hat das Symptom gefehlt, so namentlich bei einigen leicht angegriffenen Kindern. Im ganzen ist die Urobilinurie ein viel launenhafteres Symptom als die Bilirubinämie. So habe ich häufig bei Patienten, deren Urin ich durch einige Zeit täglich untersucht habe, hie und da einen Urin gefunden, der Urobilin nicht enthalten hat, selbst wenn der Patient sonst ikterisch war, und die Stärke der Reaktion war bei den einzelnen Patienten im Großen und Ganzen recht schwankend, sowohl von Tag zu Tag als in den verschiedenen Tagesportionen. Einigermaßen liegt es daran, daß die Methode von Schlesinger Mängel besitzt und ihre Stärke nicht immer ein verlässlicher Maßstab für die Menge des Urobilins ist, aber dieser Umstand allein ist nicht genügend, um die starken Variationen zu erklären. Die Bilirubinämie kann man aus Gründen der Praxis nicht derart verfolgen, da man ja nicht so oft Blutproben entnehmen kann. In einigen Fällen jedoch konnte ich recht oft Proben entnehmen, und das Symptom war in seiner Stärke eher konstant als die Urobilinurie. In den wenigen Fällen, in denen ich eine negative Urobilinreaktion im Urin erhalten habe, ist dieser nur ein einzigesmal unter-

sucht worden, und es ist wohl anzunehmen, daß ich bei wiederholten Untersuchungen positive Reaktionen erhalten hätte.

Im Gegensatz zum Bilirubin, das sich konstant im Plasma vorfindet, aber nicht mit dem Urin ausgeschieden wird, findet sich demnach Urobilin fast konstant im Urin, aber, wie aus der Tabelle hervorgeht, findet man es sehr selten und da nur im geringem Grade im Plasma<sup>1)</sup>. Hierzu sei vorerst bemerkt, daß die Schlesingersche Reaktion, wie sie in der Besprechung der Technik dargestellt wurde, im Plasma weniger fein ist als im Urin. Deshalb wird die Reaktion im Plasma bei geringem Urobilingehalte negativ ausfallen und die positiven Reaktionen, die vorkommen, werden bedeutend abgeschwächt sein. Man kann deshalb sicher von der Annahme ausgehen, daß man zu wenig positive Reaktionen erhalten wird, so daß der Unterschied hinsichtlich des Urobilingehaltes im Plasma und Urin stärker hervortritt, als dies der Wirklichkeit entspricht. Auf der anderen Seite steht die Tatsache fest, daß im Urin immer viel größere Urobilinmengen gefunden werden als im Plasma, denn der Unterschied kann nicht allein in der Feinheit der Reaktion liegen, der, wie erwähnt, sich fast verhält wie 1:2. Zuweilen habe ich, wenn die Reaktion im Plasma negativ, aber im Urin recht stark war, den Urin 10—20mal verdünnt und doch positive Reaktion erhalten, und selbst wenn die Verdünnung mit Normalplasma geschehen ist, so daß hiebei die Reaktion geschwächt wurde, konnte ich doch in einer Reihe von Verdünnungen eine positive Reaktion erzielen. Wenn ich Urobilin im Plasma gefunden habe, war die Reaktion sehr schwach; es war dies in Fällen, wo der Ikterus besonders hervortretend und die Urobilinurie sehr stark war.

In allen Fällen waren die Faeces ständig dunkel gefärbt. Hiervon gibt es jedoch Ausnahmen, indem bei einzelnen der Patienten während kürzerer Perioden, in denen es sich um Gallensteinkomplikationen handelte, Retentionsikterus mit acholischen Stühlen angegeben wird. Weiters muß hervorgehoben werden, daß ich in einigen der Fälle mich nur auf die Angaben des Patienten oder dessen Familie stützen kann. Die anderen habe ich selbst untersucht, einige durch längere Zeit täglich. Die Faeces waren immer auffallend stark gelbbraun verfärbt, was besonders im Vergleich mit anderen Faeces in die Augen fiel. Genauere Untersuchungen über die Natur der Farbstoffe oder quantitative Bestimmungen des Hauptfarbstoffes (Urobilin, resp. Urobilinogen) sind äußerst kompliziert und langwierig und waren mit meinem Untersuchungsplane unvereinbar. Eine Beobachtung habe ich doch gemacht, die ich erwähnen will. Nämlich die, daß die gelbbraune Farbe jedenfalls zum Teil auf das Bilirubin zurückzuführen ist, indem man es zum Teil unverändert in den Faeces antrifft. Normale Faeces geben bekanntlich keine Gmelinsche Reaktion, indem alles Bilirubin im Darm zu Urobilin, resp. Urobilinogen reduziert ist. Aber in den Faeces von Patienten mit chronischem hämolytischem Ikterus

<sup>1)</sup> Da das Plasma in der Regel für andere Zwecke verwendet werden mußte, habe ich nur in einer begrenzten Anzahl der Fälle auf Urobilin untersuchen können.



habe ich in den Fällen, die ich daraufhin untersuchte, positive, wenn auch schwache Reaktion erhalten. Leider bin ich recht spät auf dieses Phänomen aufmerksam gemacht worden und habe deshalb nur eine beschränkte Anzahl Untersuchungen (6) machen können. Bei allen fand ich jedoch eine positive, wenn auch schwach positive Reaktion, wohingegen dies bei einer Reihe Kontrollindividuen nicht gefunden worden ist.

Vergleicht man dieses Resultat mit denen anderer, so sieht man, daß sie nichts besonderes Neues ergeben, aber daß sie an einem großen Materiale nur das bestätigen, was die meisten gefunden haben.

Ich werde deshalb nur einige Untersuchungen und Beobachtungen zu besprechen haben, welche die meinigen ergänzen. Eine Reihe von Verfassern (Chauffard und Troisier, Armand-Déville und Feuillé, Götzky und Isaac u. m.) sagt, daß der Ikterus zuweilen fehle. Man scheint hierbei nur sichtbaren Ikterus zu verstehen, da das Plasma in allen Fällen, in denen es untersucht worden ist, Bilirubin enthielt. Dagegen ist im Urin Bilirubin nur in einigen wenigen Fällen gefunden worden (Blum [isolierte Fälle], Pel, Lichtwitz u. a.), aber dies war immer im Anschluß an akute Exazerbationen („crises cholériques“), die vielleicht Gallensteinanfalle waren (siehe Kap. X). Die Urobilinurie wird immer vermerkt, nur selten hat sie gefehlt (Claus und Kalberlah, Gilbert), und hier scheint der Urin nicht ständig untersucht worden zu sein. In einem einzelnen Falle (Goldschmidt und Pepper und Pearce), war dies jedoch der Fall. Es handelte sich um ein fünf Jahre altes Kind, und es wurde, trotz ständiger Untersuchungen nie Urobilin im Harn gefunden. Untersuchungen über Urobilin im Plasma sind nur selten vorgenommen worden. Parkes-Weber und Dörner konnten es in 4 Fällen nicht nachweisen. Es soll in diesem Zusammenhange erwähnt werden, daß bei anderen Krankheiten, bei denen starke Urobilinurie vorhanden war, nur selten und dann nur in geringer Menge Urobilin bzw. Urobilinogen im Plasma nachgewiesen werden konnte (Litt. s. Wilbur und Addis).

In den letzten Jahren wurde dem Studium der stark gefärbten Stühle und namentlich den quantitativen Bestimmungen der ausgeschiedenen Farbstoffe (Urobilin, Urobilinogen) ein besonderes zunehmendes Interesse zugewendet, wobei eine Reihe bedeutender Arbeiten vorgenommen sind.

Minkowski sagt in seiner ersten Beschreibung der Krankheit: „Die Faeces waren nicht entfärbt.“ Ähnlich drücken sich eine Reihe anderer Autoren aus. Bettmann (isolierter Fall), der den Ikterus als pleochrom ansieht, in welchem man wohl verstehen kann, daß die Faeces nicht nur nicht entfärbt, sondern eher noch dunkel gefärbter erscheinen als normal, geht auf die Frage nicht näher ein. Chauffard sagt von den Faeces, sie seien gelb oder gelbbraun und „l'analyse chimique y montre nettement la présence de pigment biliaire et d'urobiline“. An anderer Stelle sagt er dann, die Faeces seien „foncées, chargées de matières colorantes“. Das bedeutet vorerst, daß die Faeces eine gewisse Menge unverändertes Bilirubin enthalten. Es entspricht dies auch meinen Beobachtungen, hat sich aber anscheinend keiner besonderen Beachtung zugezogen, indem nur ein einziger Beobachter bei einem isolierten Fall einen gleichen Befund beschreibt (Möller). Mc Kelvy und Rosenbloom untersuchten in ihren Fällen Faeces auf Bilirubin, bekamen aber immer negative Resultate. Das bedeutet zunächst, daß die Faeces im ganzen mehr Farbstoff enthalten als normal, aber Chauffard

erbringt keinen Beweis hierfür. Möller hat in seinem Falle die Urobilinmenge nach der Methode von Hoppe-Seyler bestimmt und diese bedeutend erhöht gefunden. Pollitzer fand in seinem Falle (isolierter Fall), daß die Urobilinreaktion noch positiv war in Faecesverdünnungen, welche die Grenzverdünnungen für eine positive Reaktion bei Normalen 13—14mal überschreiten.

Erst Eppinger und Charnas (1913) haben in ihren grundlegenden Untersuchungen die in theoretischer Hinsicht fundamental wichtige Tatsache erwiesen, daß die Faeces beim chronischen hämolytischen Ikterus hyperchrome seien, d. h. mehr Farbstoff enthalten als normal.

Wir wollen hier auf unsere Kenntnisse über die Farbstoffe der Fäces einigermaßen zurückgreifen. Die in den Darm entleerte Galle enthält unter normalen Verhältnissen fast ausschließlich Bilirubin, welches im Darmlum durch die Darmbakterien in Urobilin (-Sterkobilin) und die etwas sauerstoffärmere Verbindung Urobilinogen umgewandelt wird. Diese Umwandlung ist normalerweise vollständig, weshalb unverändertes Bilirubin bei Erwachsenen nur unter pathologischen Verhältnissen, z. B. bei Diarrhoe, wenn die Passage beschleunigt wird, vorkommt. In den frisch entleerten Faeces findet man hauptsächlich Urobilinogen, welches bei Lichteinwirkung rasch in Urobilin übergeht. Andere Umwandlungsprodukte der Gallenfarbstoffe (Biliphrasin, Bilizyanin usw.) kommen nur in minimaler Menge vor. Die Bestimmung der Menge des Urobilins und Urobilinogens bildet demnach ein Maß für die mit der Galle entleerte Bilirubinmenge und hierdurch auch, da das Hämoglobin die Muttersubstanz des Bilirubins ist, für die im Organismus stattfindende Hämolyse.

Eppinger und Charnas benützten bei ihren Untersuchungen eine von Charnas ausgearbeitete Methode, mittels welcher die tägliche Menge des Urobilinogens in den Fäces bestimmt worden ist. Sie meinen, daß die Bestimmung dieses Stoffes genügend ist, da Urobilin nach ihren Erfahrungen im allgemeinen in den frisch entleerten Faeces sich nicht vorfindet und erst beim Stehen im Licht sich findet.

Betreffend die Details der langwierigen und komplizierten Methode sei auf die Originalabhandlung hingewiesen. Die tägliche Faecesmenge wird im Dunklen aufgesammelt und aufbewahrt. Das Urobilinogen wird mit Säurealkohol extrahiert, gereinigt und die Menge zum Schluß auf spektrophotometrischem Wege bestimmt. Als Fehler der Methode bespricht Eppinger und Charnas selbst, daß einige Stühle (saure Stühle, Stühle diarrhöischer Natur u. a.) zum Teil Urobilin enthalten, das sich auch leicht bei unzureichender Aufbewahrung der Faeces bilden kann. Außerdem ist ein geringer Verlust durch ähnliche Umwandlungen während der Vorarbeiten zu verzeichnen. Weiterhin wird keine Rücksicht genommen auf die im Darm resorbierte und mit dem Urin ausgeschiedene Menge, die jedoch relativ klein ist. Dagegen muß hervorgehoben werden, daß man nie die Sicherheit dafür hat, daß im Einzelfall die Extraktion vollständig ist, und daß fernerhin auf das im Stuhle vorhandene Bilirubin keine Rücksicht genommen wird. Trotz dieser Einwendungen scheint die Methode verwendbar zu sein, und in jedem Fall kann angenommen werden, daß die Fehler, mit denen man arbeitet, in den verschiedenen Fällen relativ gleichartig sind, so daß man vergleichbare Werte erhält.

Eppinger und Charnas untersuchten Fäces von einer Reihe gesunder und kranker Individuen bei gleicher Kost, darunter 3 Fälle chronischen hämolytischen Ikterus. Die betreffenden Fälle werden als „erworben“ angegeben. Da jedoch die Pathogenese mit Rücksicht auf den Ikterus als gleich angenommen werden kann, ob die Fälle nun erworben oder angeboren sind, entsprechen die Resultate sicher dem, was man auch bei hereditären Fällen des chron. hämolyt. Ikterus finden würde. In Tab. 29 ist ein Auszug einer der Tabellen von Eppinger und Charnas wiedergegeben.

**Tabelle 29.**

Auszug aus der Tabelle von Eppinger und Charnas.

|                                | Tägliche Urobilinogen-<br>menge in Gramm |
|--------------------------------|--|
| Normal. Individ. I . . . . .   | 0,13                                     |
| Normal. Individ. II . . . . .  | 0,12                                     |
| Normal. Individ. III . . . . . | 0,14                                     |
| Hämolyt. Ikt. I . . . . .      | 3,95                                     |
|                                | 2,96                                     |
| Hämolyt. Ikt. II . . . . .     | 2,25                                     |
|                                | 3,80                                     |
| Hämolyt. Ikt. III . . . . .    | 2,59                                     |

Aus dieser Tabelle ist zu entnehmen, daß beim chronischen hämolytischen Ikterus die tägliche Ausscheidung des Urobilins 20—30mal so groß ist unter normalen Verhältnissen, und selbst, wenn die Methode, wie erwähnt, mit verschiedenen Fehlern behaftet ist, sind diese doch vielleicht nur derart, daß man wohl an der absoluten Richtigkeit der Werte zweifeln kann, aber nicht an deren gegenseitigem Verhältnis. Im selben Jahre teilten M. C. Phedran und Orr einen Fall chronischen hämolytischen Ikterus mit — ob isoliert oder hereditär wird nicht angegeben — welcher in ungefähr entsprechender Art untersucht worden ist, und bei welchem die Urobilinmenge in den Faeces ungefähr 6mal so groß war als beim normalen Kontrollindividuum. Später haben andere amerikanische Autoren (Robertson, Goldschmidt und Pepper und Pearce mittels einer von Wilbur und Addis ausgearbeiteten genauen Methode, bei welcher das Urobilin sowohl in den Faeces als im Urin bestimmt wurde, andere Fälle untersucht und fanden die tägliche Ausscheidung 13—14mal vergrößert. Von diesen Fällen war der Fall von Goldschmidt und Pepper und Pearce sicher hereditärer Natur.

Diese übereinstimmenden Resultate zeigen, daß abnorm große Mengen Urobilin (Urobilinogen) den Organismus verlassen, daß demnach die Galle pigmentreich ist und daß, da die ausgeschiedene Menge ein direktes Maß für die im Organismus stattfindende Hämolyse ist, auch diese abnorm erhöht ist. Es soll auch hinzugefügt werden, daß die genannten Verfasser bei anderen Krankheiten, wo eine entsprechende erhöhte Hämolyse vorausgesetzt wird, speziell bei der perniziösen Anämie eine ähnliche, wenn auch nicht so stark erhöhte Urobilinausscheidung nachgewiesen haben, wo-



gegen eine solche bei sekundären Anämieen und Chlorosen nicht vorhanden war, die Werte waren im Gegenteil vermindert.

Es verbleibt noch eine kurze ergänzende Besprechung über das Verhalten der Gallensäuren. Alle Autoren sind darüber einig, daß Hautjucken, Hämorrhagien und andere Symptome einer Gallensäureintoxikation fehlen, und wenn z. B. Blum in einem einzelnen Falle diesen Symptomen begegnet ist, war dies während einer akuten Exazerbation (Gallensteinkomplikation?) mit dem Zeichen eines groberen Retentionsikterus. Widal und Abrami und Brulé konnten Gallensäuren im Serum nicht nachweisen (Pettenkofersche Probe) ebensowenig im Urin (Probe nach Hay). Auch nicht Eppinger konnte in 4 Fällen Gallensäure im Urin nachweisen (Hoppe-Seylers-Methode). Sonst habe ich in der Literatur keinerlei Untersuchungen nach dieser Richtung hin vorgefunden, vermutlich weil doch eine größere Menge Serum zur Untersuchung benutzt wird, teils weil der Nachweis in tierischen Flüssigkeiten schwierig und mit den gegenwärtigen Methoden unverlässlich ist.

### Pathogenese des Ikterus.

Diese Frage gehörte vordem zu den am meisten bestrittenen in der Pathologie. Bevor wir auf die Frage eingehen, wollen wir eine Reihe Verhältnisse beim hämolytischen Ikterus besprechen, welche danach beschaffen waren, eine gewisse Verwirrung in die Frage zu tragen.

Dies gilt von der Kombination Bilirubinämie ohne Bilirubinurie. Diese Kombination schien wiederholt als spezifisch für den hämolytischen Ikterus angegeben worden zu sein, welcher Umstand zum großen Teil dazu beigetragen hat, daß ein Teil ähnlicher Zustände mit dem hämolytischen Ikterus zusammengeworfen wurden. Deshalb der Namen „acholurischer Ikterus“, wie der chronische hämolytische Ikterus auch benannt worden ist. Bilirubinämie ohne Bilirubinurie ist inzwischen für Ikterus hämolytischer Natur keinesfalls pathognomonisch, man findet sie nahezu bei allen Formen eines leichten Ikterus. Beim leichten Ikterus, der z. B. im Gefolge einer atrophischen Lebercirrhose, einer Pneumonie, Sepsis, Mb. cordis mit Leberstauung usw. einhergeht, findet man dieselbe Kombination: deutliche, oft starke Bilirubinämie ohne die geringste Ausscheidung von Gallenfarbstoff im Urin. Dieser Umstand, der fast täglich beobachtet werden kann, ist nur in auffallend geringem Grade vom allgemeinen ärztlichen Bewußtsein aufgenommen worden. Wie häufig sieht man einen leicht ikterischen Patienten und wundert sich darüber, daß man im Urin keinen Gallenfarbstoff findet!

Dieses Verhalten beruht auf zwei Umständen. Vorerst ist das Blut, resp. das Blutplasma, die erste Stelle, an welcher der Gallenfarbstoff beim Ikterus zuerst auftritt, denn welcher Art immer der universelle Ikterus in dem einzelnen Falle auch ist, so kann man ihn immer als einen Übergang der Gallenbestandteile ins Blut bezeichnen. Dies gilt von jedem hepatogenen Ikterus, wo die Gallenbestandteile in den Blutstrom durch die Leberkapillaren übergehen, und das würde auch Geltung haben für jeden hämatoge-

nen Ikterus mit direkter Gallenfarbstoffbildung im Blute. Ein anderer wichtiger und weniger selbstverständlicher Umstand ist der, daß das Plasma eine ausgesprochene Eigenschaft besitzt, den Gallenfarbstoff festzuhalten, so daß dieser erst bei einer gewissen Konzentration im Plasma an die Gewebe abgegeben wird und erst bei einer gewöhnlich noch höheren Konzentration zur Ausscheidung im Urin gelangt. Dieses Verhalten ist schon lange bekannt und kann übrigens täglich bei Patienten mit den verschiedensten Krankheiten beobachtet werden, die einen leichten Ikterus im Gefolge haben. Als Illustration seien in der Tab. 30 eine Reihe Beispiele von meinem Kontrollmateriale angeführt.

Tabelle 30.

Die Verteilung des Bilirubins in einigen Fällen leichten Ikterus.

| Krankheit                    | Hautikterus | Plasma    |          | Urin      |          | Faeces    |
|------------------------------|-------------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|
|                              |             | Bilirubin | Urobilin | Bilirubin | Urobilin |           |
| Cirrhosis hepat. ....        | kein        | + (6)     | —        | ÷         | +++      | natürlich |
| Cirrhosis hepat. ....        | "           | + (5)     | —        | ÷         | ++       | "         |
| Mb. Banti. ....              | "           | + (4)     | ÷        | ÷         | ++       | "         |
| Mb. Banti. ....              | "           | + (4)     | ÷        | ÷         | Spur     | "         |
| Pneum. croup. ....           | "           | + (4)     | —        | ÷         | +++      | "         |
| Pneum. croup. ....           | zweifelhaft | + (8)     | ÷        | ÷         | +++      | "         |
| Mb. cordis incompensat. .    | schwach     | + (8)     | ÷        | ÷         | ++       | "         |
| Sepsis. ....                 | kein        | + (4)     | —        | ÷         | +++      | "         |
| Sepsis. ....                 | zweifelhaft | + (8)     | ÷        | ÷         | +++      | "         |
| Ulcus duodeni (Cirrh. hep?)  | "           | + (6)     | —        | ÷         | +++      | "         |
| Schwangerschaftsintoxikat. . | deutlich    | +++ (27)  | —        | ÷         | ++       | "         |
| Anaemia perniciosa. ....     | schwach     | +++ (18)  | ÷        | ÷         | ++       | "         |
| Anaemia perniciosa. ....     | "           | +++ (16)  | ++       | ÷         | +++      | "         |
| Anaemia perniciosa. ....     | kein        | + (4)     | —        | ÷         | +        | "         |
| Ikterus catarrh. l. gr. .... | schwach     | + (12)    | —        | ÷         | +        | "         |

Man sieht hier dieselbe Kombination wie beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus. In den angeführten Fällen, wo der begleitende Ikterus vermutungsweise entweder auf schwächere Grade von Retention in den Gallenwegen oder auf eine toxische Beeinflussung des Lebergewebes oder eine vermehrte Hämolyse zurückzuführen ist, hat das Plasma dieselbe bindende Eigenschaft dem Gallenfarbstoff gegenüber, der nur in geringem Grade an das Gewebe und gar nicht an den Urin abgegeben wird. Erst wenn die Konzentration des Gallenfarbstoffes im Plasma höhere Grade erreicht, beginnt er, den Körper durch den Urin zu verlassen. Dies fand man in einigen Fällen tieferen Ikterus (Tab. 31).

In diesen Fällen ist demnach das Bilirubin durch die Nieren ausgeschieden worden, aber die Konzentration des Bilirubins im Urin war stets geringer als im Plasma; in den ersten Fällen bei einer Verdünnungszahl von 150 fand man z. B. eine solche von 30 im Urin. Der letzte Fall in der Tabelle zeigt, wie das Plasma, nachdem sich der Ikterus zu verlieren begann und nachdem die Nieren die Ausscheidung des Gallenfarbstoffes

Tabelle 31.

Die Verteilung des Bilirubins und Urobilins in einigen Fällen von tieferem Ikterus.

| Krankheit                              | Datum     | Hautikterus    | Plasma    |          | Urin      |          | Faeces                |
|--|-----------|----------------|-----------|----------|-----------|----------|-----------------------|
|  |           |                | Bilirubin | Urobilin | Bilirubin | Urobilin |                       |
| Cholangitis chron.                     |           | sehr stark     | +++ (150) | ÷        | ++        | ÷        | acholisc              |
| Cholangitis chron.<br>in Cirrh. hepat. |           | stark          | +++ (80)  | —        | ++        | +        | teilweise<br>acholisc |
| Cholangitis chron.                     | { 26/3—17 | "              | +++ (120) | ÷        | ++        | ++       | " "                   |
|  | { 4/4—17  | "              | +++ (62)  | —        | +         | ++       | " "                   |
| Tumor hepat. . .                       |           | ziemlich stark | +++ (51)  | ÷        | ++        | ÷        | " "                   |
|  | 10/11—16  | sehr stark     | +++ (120) | —        | +++       | ÷        | acholisc              |
|  | 28/12—16  | ziemlich stark | +++ (52)  | —        | ÷         | +++      | beinahe<br>natürlich  |
| Ikterus catarrh.                       |           |                |           |          |           |          | natürlich             |
|  | { 18/1—17 | deutlich       | ++ (31)   | —        | ÷         | +        | "                     |
|  | { 27/1—17 | zweifelhaft    | ++ (12)   | —        | ÷         | ÷        | "                     |

sistiert haben, diesen noch durch einige Zeit enthält, bis es durch die Gallenwege ausgeführt wird.

Das Wichtigste ist demnach, daß das Plasma reichliche Mengen von Gallenfarbstoff enthalten kann, ohne daß die Nieren es ausscheiden. Die Grenze, bei welcher eine solche Ausscheidung Platz zu greifen beginnt, scheint verschiedenartig zu liegen. Es besteht die Tatsache, daß diejenigen Fälle von Ikterus, in denen man die größten Konzentrationen des Gallenfarbstoffes im Plasma ohne gleichzeitige Ausscheidung im Urin vorfindet, die chronischen Formen sind, bei denen der Übergang vom Gallenfarbstoff ins Blut nach und nach geschieht, z. B. beim chronischen hämolytischen Ikterus, während ein mehr plötzlicher Übergang, z. B. bei Gallensteinanfällen die raschere Ausscheidung im Urin bewirkt. Eine Vermutung liegt nahe: daß die Bindung des Gallenfarbstoffes an das Plasma nicht vollständig zustande kommt. Eine diesbezügliche, schöne experimentelle Bekräftigung liefert ein Versuch von Wertheimer und Lepage. Bei intravenöser Injektion von Bilirubin bei Hunden erschien dieses, wenn die Injektion rasch geschah, sofort im Urin, selbst wenn nur ganz kleine Dosen injiziert worden sind. Bei langsamer und vorsichtiger Injektion konnte man dagegen größere Mengen injizieren und erreichte eine beträchtliche Bilirubinämie, ohne daß sich dasselbe im Urin zeigte. Die Bilirubinämie hielt sich eine Zeitlang, und das Bilirubin wurde sukzessive durch die Gallenwege ausgeschieden. Die Ursache der Gallenfarbstoffretention liegt daher kaum in den Nieren, und das Plasma hält übrigens in gleicher Weise den Gallenfarbstoff gegenüber den Geweben und anderen Flüssigkeiten des Organismus zurück, z. B. Zerebrospinalflüssigkeit, Odemflüssigkeit usw.; es ist dies ein sehr wichtiger Umstand und die Ursache, daß man bei niederen Graden von Ikterus einen Hautikterus nicht sieht und man das Symptom übersehen kann, wenn man das Plasma nicht untersucht.



Welche Prozesse es sind, durch welche das Urobilin im Plasma gebunden wird, wurde nicht genau untersucht, aber es liegt wohl die Annahme vor, daß es auf einer Adsorption des Gallenfarbstoffes an die Eiweißkörper des Plasmas beruht. Die Bindung kann nach Hoover und Blankenhorn derart beleuchtet werden, daß der Gallenfarbstoff durch eine Kollodiummembran aus seiner Lösung im Plasma nicht dialysiert, sicher aber aus einer Lösung im Wasser. Erst bei stärkerer Konzentration im Plasma wird der Farbstoff dialysiert, und die Grenze entspricht angeblich hier ungefähr derjenigen Grenze, bei welcher die Nieren Gallenfarbstoff ausscheiden.

Auch das Verhalten des Urobilins im Plasma hat die Ansichten einigermaßen verwirrt. So trifft man wiederholt in der älteren Literatur den Ausdruck „Urobilinkterus“, der bei einer Reihe von Krankheiten mit chronischem Ikterus und Urobilinurie angewendet wird, aber wo Urobilinurie nicht besteht, und geht hierbei von der fehlerhaften Ansicht aus, daß die gelbe Farbe der Haut vom Urobilin herrührt.

Die Bildung und das Schicksal des Urobilins im Organismus ist genügend klargelegt, so daß hier folgende orientierende Bemerkungen über dessen Physiologie und Pathologie als anerkannte Tatsachen vermerkt werden können. Das Urobilin<sup>1)</sup> wird, wie erwähnt, im Darms aus dem Bilirubin gebildet. Ein gewisser Teil wird im Darms resorbiert, mit dem Blute der Leber zugeführt, welche es fast vollständig aufnimmt und ebenso vollständig mit der Galle entleert (der Kreislauf des Urobilins). Ist die Leber krank oder weniger funktionstüchtig, mag die Beschädigung die Leberzellen oder deren exkretorischen Apparat, die Gallenwege, betreffen, dann wird diese Reinigung des Pfortaderblutes vom Urobilin minder vollständig. Zum Teil geht der Körper in den großen Kreislauf über (absolute Insuffizienz der Leber) und wird durch die Nieren ausgeschieden<sup>2)</sup>. Ein entsprechender Übergang in den großen Kreislauf findet statt, wenn der Leber abnorme Mengen Urobilin zugeführt werden (relative Insuffizienz der Leber).

Bei dem chronischen hereditären hämolytischen Ikterus findet sich (Tab. 27) die Kombination starke Urobilinurie mit mangelnder oder schwacher Urobilinämie. Die Kombination ist für die Krankheit nicht spezifisch, sie findet sich auch bei anderen Krankheiten, bei denen eine Ausscheidung des Urobilins durch die Niere stattfindet. Tab. 29 und 30 zeigt dies. Bei Infektionskrankheiten, Mb. cordis, perniziöser Anämie mit Ikterus usw. findet man dasselbe. Dies beruht darauf, daß das Urobilin sich entgegengesetzt zum Bilirubin verhält, indem es leicht ausgeschieden wird und nicht wie dieses an das

<sup>1)</sup> Im folgenden gebrauchen wir den Namen Urobilin und umfassen darin sowohl Urobilin als auch Urobilinogen, da diese Körper leicht ineinander übergehen und die gleiche physiologische Bedeutung besitzen.

<sup>2)</sup> Der Vollständigkeit wegen sei erwähnt, wiewohl es den Gegenstand nicht direkt betrifft, daß in Fällen vollständiger Cholelithusverschlusses eine Urobilinurie nicht zustande kommt (s. Tab. 30, B. 1 und 5), da die Galle nicht in den Darm gelangt, wird kein Bilirubin in Urobilin verwandelt und auch keine Resorption des letzteren stattfinden.

Plasma gebunden bleibt. Das geht direkt aus den Untersuchungen hervor, indem die mangelnden und schwachen Reaktionen, wie früher erwähnt wurde, nicht durch die verschiedene Empfindlichkeit der Proben im Urin oder Plasma erklärt werden können. Die experimentelle Bekräftigung dieses Umstandes fehlt nicht. So haben Achard und Morfaux gezeigt, daß selbst subkutane Einspritzung des Urobilins, wo also der Übergang in das Plasma langsam ist, Urobilinurie erzeugt, die nur dann ausbleiben, wenn die Nieren leidend sind. Dieser Unterschied zweier einander nahestehender Körper mag beruhen auf chemischen oder physikalischen Unterschieden, aber nähere Untersuchungen scheinen hierüber jedoch nicht vorzuliegen. Wenn das Symptom Urobilinurie bei Ikterus schwankender ist als die Bilirubinämie, so liegt dies eben an diesem Verhalten. Da die Resorption vom Darm mehr oder minder stark ist, indem doch die Galle periodenweise in diesen entleert wird, werden sich die Schwankungen auf Grund der schnelleren Ausscheidung im Harne abspielen. Außerdem werden eventuelle Variationen in der Funktionsfähigkeit der Leber und Nieren nach derselben Richtung wirken. Die Bilirubinämie wird dagegen, wenn sie einmal an das im Blute zirkulierende Eiweiß gebunden ist, ein mehr konstantes Symptom werden. Die zwei Symptome, Bilirubinämie und Urobilinurie bilden daher einen Komplex, welcher sich bei allen leichteren Formen vorfindet und demnach nichts Spezifisches für einen Ikterus hämolytischer Natur darstellt, selbst wenn dies vielleicht hier in besonders ausgeprägter Form auftritt.

Die Diskussion über die Pathogenese verschiedener Formen des Ikterus bewegt sich in älterer Zeit im großen und ganzen um zwei Theorien, welche in den Begriffen 1.) des hämatogenen (anhepatischen) und 2.) des hepatogenen („plejochromen“) Ikterus zum Ausdruck kam.

Virchow führte ursprünglich den Begriff hämatogener Ikterus — direkte Bildung des Gallenfarbstoffes im Blute — für diejenigen Formen des Ikterus ein, wo man bei der Sektion Veränderungen in Leber und Gallenwegen nicht nachweisen konnte. Die Theorie, daß der Ikterus in diesen Fällen durch eine Umwertung des Hämoglobins im Blutstrom entsteht, mußte jedoch nach den umfassenden experimentellen Untersuchungen von Naunyn, Minkowski und Stadelmann verlassen werden, und die Theorie über den hepatogenen plejochromen Ikterus wurde auch für den chron. hered. häm. Ikterus allgemein akzeptiert.

Die Diskussion über die Pathogenese dieses ist inzwischen in den letzten Jahren wieder aufgelebt, wenn auch auf veränderter Grundlage, besonders veranlaßt durch die von Eppinger aufgestellten Theorien.

Der feste Ausgangspunkt für die Diskussion ist jetzt die Tatsache, daß sich eine abnorm große Menge Gallenfarbstoff bildet und ausscheidet. Dessen Menge ist so vergrößert, daß von den Organen und Zellen, die mit der Bildung und Ausscheidung des Stoffes zu tun haben, eine weit größere Arbeit als normal verlangt werden muß. Es ist daher theoretisch naheliegend, die Pathogenese des Ikterus in einer relativen Insuffizienz

der betreffenden Organe und Zellen zu suchen. Die Diskussion dreht sich nur darum, welche diese sind.

Die durch einige Zeit gangbare Theorie war die relativ gröbere über den hepatischen, plejochromen Ikterus: Man stellte sich die pigmentreiche Galle als trägflüssig (??) und zur Stagnation in den Gallenkapillaren geneigt vor. Dies gäbe Anlaß zu einem Ikterus, der insoweit ein Resorptionsikterus wäre.

Inzwischen hat Eppinger in den letzten Jahren eine andere und mehr detaillierte Erklärung ausgeformt. Er zieht das „retikulo-endotheliale System“, besonders die Kupffer-Zellen mehr in den Vordergrund und meint, daß sie den fehlenden Punkt repräsentieren. Die Kupffer-Zellen, die Endothelzellen der Blutkapillaren, sind ja das Zwischenglied zwischen dem zirkulierenden Blut und den Leberzellen. Viele Dinge, u. a. deren Pigmentreichtum, deuten darauf hin, daß sie auf umfassende Weise an der Umbildung von Blutpigment zu Gallenpigment teilnehmen. Nach Eppingers Anschauung, ausgedrückt in seinem „Leberschema“, soll die Funktion der Leberzellen bezüglich des Gallenfarbstoffes rein sekretorisch sein, indem sie nur den von den Kupffer-Zellen empfangenen und in den Kupffer-Zellen gebildeten Gallenfarbstoff ausscheiden. Die Insuffizienz liegt nach seiner Anschauung hauptsächlich in den Kupffer-Zellen oder in der Verbindung zwischen den Kupffer- und den Leberzellen. Bei Überbelastung mit Gallenfarbstoff ginge ein Teil von diesem aus den Kupfferzellen über in das zirkulierende Blut, ohne also die Leberzellen passiert zu haben.

Eppinger stützt u. a. seine Anschauung auch darauf, daß er bei einem Fall von chron. hered. hämolyt. Ikterus bei der histologischen Untersuchung der Leber so wenige „Gallenthromben“ in den feinen Leberkapillaren fand, daß diese als unzulänglich für die Erklärung der Intensität des Ikterus aufgefaßt werden mußten.

Weiter hat es den Anschein, als ob der Umstand, daß bei chron. her. häm. Ikterus Gallensäuren in Blut und Urin fehlen, während sie sich bei gewöhnlichem Resorptionsikterus vorfinden, darauf deuten könnte, daß der Ikterus bei der erstgenannten Krankheit nicht von demselben Mechanismus sei wie ein Resorptionsikterus, wogegen dies seine Erklärung fände dadurch, daß der Gallenfarbstoff nicht die Leberzellen passiert hätte. Dies Räsonement ist doch keineswegs unangreifbar. Vor allem muß hervorgehoben werden, daß es sich im gegebenen Falle nur um die Resorption von sehr geringen Mengen Gallensäuren drehen könnte, da wir einer Galle gegenüber stehen, die relativ pigmentreich und daher relativ arm an Gallensäuren ist, so daß die absolute Menge der letzteren, die bei den leichten Graden des Ikterus, welche bei der Krankheit vorgefunden werden, eventuell resorbiert würden, nur sehr gering wäre. Man kann nicht erwarten, daß sich diese geringen Mengen durch subjektive Symptome verraten, und der negative Ausfall der Untersuchungen nach Gallensäuren könnte ja sehr gut auf mangelhafte Untersuchungstechnik zurückzuführen sein, so daß das Fehlen vielleicht keineswegs so absolut ist, wie das allgemein hervorgehoben wird. (Es ist von Interesse, daß



Hoover und Blankenhorn bei 16 von 20 Fällen perniziöser Anämie durch Dialyse durch eine Kollodiummembran Gallensäuren im Serum nachgewiesen haben.)

Eine gewisse Stütze hat Eppingers Theorie durch die Arbeiten Hijmans v. d. Bergh und seiner Mitarbeiter gefunden, durch welche nachgewiesen ist, daß der Gallenfarbstoff bei Ikterus hämolytischer Natur in einer anderen Form oder doch unter anderen Verhältnissen (anderen Bindungen [?]) im Blute zirkuliert als bei einfachem Obstruktionsikterus, indem die Reaktion, deren sich v. d. Bergh zur Bestimmung von Gallenfarbstoff bedient, bei dem einen und dem anderen Fall verschieden ausfällt („direkte Reaktion“, „indirekte Reaktion“). Nach v. d. Bergh ist dies so zu deuten, daß der Gallenfarbstoff, der die Leberzellen passiert hat, „direkte Reaktion“ gibt, wogegen diese direkte Reaktion fehlt, wenn der Gallenfarbstoff die Leberzellen nicht passiert hat. Einen Wesensunterschied braucht dies doch kaum zu bedeuten. Das Verhalten könnte auch als Ausdruck für verschiedene Zusammensetzungen der Galle, verschiedene innere Mengenverhältnisse der Stoffe in ihr unter den verschiedenen Bedingungen aufgefaßt werden.

Wie dem auch sei, auf die Frage über den feineren Mechanismus des Ikterus wollen wir nicht näher eingehen. Wir betrachten, wie erwähnt, den Ikterus als ein sekundäres Phänomen in der Pathogenese der Krankheit, als Ausdruck einer relativen Insuffizienz der Zellen (Kupffer-Zellen?, Leberzellen?, Gallenkapillare?), die mit der Bildung und Ausscheidung des Gallenfarbstoffes zu tun haben, indem diesen ein überwältigendes Material zur Verarbeitung geboten wird. Die einzelnen Glieder dieses Mechanismus glauben wir noch nicht klarzulegen wagen zu dürfen.

Bemerkenswert ist, daß man schon physiologisch oft eine geringgradige Bilirubinämie vorfindet. Es ist dies der Fall bei Hunden und in geringerem Grade auch beim Menschen (Gilbert, Hijmans v. d. Bergh u. a.): Ich selbst habe auch dieselbe Erfahrung gemacht, daß bei einer Menge anscheinend gesunder Menschen sich eine minimale Bilirubinämie vorfindet. Dies beweist, daß schon physiologisch ein wenig Gallenfarbstoff leicht in den Kreislauf übergeht, und es ist dann ganz natürlich, wenn bei einer Überlastung der Leber mit Gallenfarbstoff dieser Prozeß in größerer Ausstreckung vor sich geht.

**Resumé.** 1. Der chronische hereditäre hämolytische Ikterus ist immer von einer Gelbsucht begleitet, aber diese ist häufig so schwach, daß sie sich durch einen Hautikterus nicht kenntlich macht, sondern nur wie die leichtesten Grade des Ikterus durch Bilirubinämie und Urobilinurie.

2. Die Kombination Bilirubinämie und Urobilinurie ist für den Ikterus hämolytischer Natur nicht spezifisch und findet sich, wenn auch nicht in so ausgeprägter Form, bei allen schwächeren Formen des Ikterus vor. Sie entsteht dadurch, daß das Plasma das Bilirubin, aber nicht das Urobilin festhält, so daß das Bilirubin in der Regel im Urin nicht zum Vorschein kommt.

3. Die Faeces sind hyperchrom. Sie enthalten zuweilen ein wenig unveränderten Gallenfarbstoff, aber immer abnorm große Mengen Urobilin und Urobilinogen. Die gefundenen Werte sind 6- bis 30-mal so groß als normal, so daß der Blutzerfall im Organismus nach dieser (doch nicht ganz genauen) Berechnung das Normale um diese Zahl übertreffen würde.

4. Der Ikterus muß als plejochrom aufgefaßt werden und beruht auf einer funktionellen Überlastung der Zellen, die mit der Bildung und Ausscheidung des Gallenfarbstoffes zu tun haben.

## Kapitel VIII.

### Milztumor.

In diesem Kapitel sollen nur einige rein klinische Bemerkungen über das Symptom des Milztumor hervorgehoben werden, da an anderer Stelle (Kap. IX) die pathologisch-anatomischen Veränderungen zur Sprache kommen werden.

Man findet zuweilen verzeichnet, daß das Symptom bei sonst wohl charakteristischen Fällen der Krankheit fehlen kann und es wird auf verschiedene Beispiele hingewiesen, in denen dies der Fall war. Wie aus dem Nachstehenden zu ersehen sein wird, ist dies kaum richtig.

Gehe ich vorerst mein Material durch (s. Tab. 16), geht daraus hervor, daß der Milztumor in 21 Fällen sicher ist, da er palpabel ist. In 3 Fällen ist dies jedoch nicht der Fall. Die Dämpfung ist wohl verbreitert, man fühlt aber nicht die Milz. Die Frage ist nun, wie wenig oder wieviel man aus einer verbreiterten Milzdämpfung schließen darf. In den zwei Fällen war sie so unverkennbar, daß es ganz zweifellos war, daß ein Milztumor bestand. Im dritten Fall (Obs. 15) wurde die Untersuchung nicht von mir vorgenommen, die Angaben sind ein wenig unklar. Aber selbst wenn die Dämpfung in diesem Falle nicht vergrößert war, ist es doch nicht ausgeschlossen, daß doch sogar ein bedeutender Milztumor vorhanden sein konnte. Es ist bekannt, wie schwierig es oft werden kann, eine Vergrößerung der Milz zu erweisen, wenn diese nicht tastbar ist, da sie unter dem Zwerchfell versteckt sein kann. Ich war selbst oft darüber erstaunt zu sehen, wie die Milzen, die bei der Splenektomie bei meinen Patienten entfernt wurden, viel größer waren, als man nach der klinischen Untersuchung vermuten konnte, indem der oberste Teil unter die Zwerchfellkuppe zu gekrümmt lag.

Betrachten wir die Fälle in der Literatur (Pick, Benjamin und Sluka, Strauß), welche als Beweis dafür geführt werden, daß die Milzanschwellung auch fehlen kann, dann zeigt es sich, daß ihre Beweiskraft gering ist. Der Fall von Strauß war ein Patient mit „chronischem acholurischem Ikterus“ mit einem Hämoglobinwerte von 30 %, roten Blutzellen 4,4 Millionen und Beginn der Hämolyse bei 0,50 % NaCl-Lösung. Es ist mög-

lich, daß sein Ikterus hämolytischer Natur war, aber es ist nach dem Vorliegenden nicht ganz sicher. Außerdem war der Fall nicht hereditär. Picks Fälle sind wohl familiär, in der Diagnose aber nicht sichergestellt: Drei Geschwister hatten chronischen Ikterus; über Anämie wird nichts ausgesagt, und genauere Untersuchungen, speziell Blutuntersuchungen, wurden nicht vorgenommen, da die Fälle als der Blutpathologie nicht angehörend angesehen wurden. Bei allen Fällen wird mitgeteilt, daß ein Milztumor nicht vorhanden war. Es ist möglicherweise richtig, wenn diese Fälle später als chronischer hereditärer hämolytischer Ikterus aufgefaßt worden sind, aber selbst dann ist ihre Beweiskraft nicht groß, denn es kann nicht ausgeschlossen werden, daß ein eventuell kleinerer Milztumor übersehen worden ist, speziell wenn die Kranken, wie es scheint, nur ein einzigesmal untersucht worden sind und dies unter der Voraussetzung, daß es sich um Krankheiten der Leber handelte. Endlich sind da die Fälle von Benjamin und Sluka. Hinsichtlich der Diagnose sind sie wohl sicher, indem der Patient Vater zweier Kinder mit klassischem Krankheitsbilde und selbst ikterisch und anämisch war. Gegen diese Fälle kann ich jedoch die Bemerkung anführen, die ich schon oben geltend gemacht habe, daß selbst, wenn ein Tumor klinisch nicht nachweisbar war, er doch vorhanden sein konnte<sup>1)</sup>.

Alle anderen in der Literatur mitgeteilten Fälle haben einen Milztumor, und ich halte mich für berechtigt anzunehmen, daß ein solcher sich immer vorfindet, selbst wenn es in seltenen Fällen schwierig ist, ihn klinisch nachzuweisen.

Man muß sich nämlich klar machen, daß der Milztumor in ganz leichten Fällen verhältnismäßig gering sein kann. Aus meinen eigenen und den Fällen anderer geht hervor, daß bei den schwer angegriffenen Patienten der Milztumor am größten ist, so daß die Milz die ganze linke Seite des Abdomen ausfüllt. Sie reicht unter die Nabelhorizontale bis zur spina ilei und überschreitet mit ihrem vordersten Rand zuweilen die Mittellinie. In den leichten Fällen mit leichter Anämie und ebensolchem Ikterus fühlt man bloß die Spitze unter der Kurvatur, und in den allerleichtesten Fällen ist nicht einmal dies der Fall.

Bei den einzelnen Fällen unterliegt die Größe des Milztumors bedeutenden Schwankungen. Sie ist in guten Perioden klein, in den schlechten nimmt sie an Umfang zu und dies oft in bedeutendem Grade, und macht gleichzeitig den Eindruck, härter und mehr gespannt zu sein. Gleichzeitig klagen die Patienten oft über das Gefühl von Spannung in der Milzgegend, die zuweilen bis zu großen Schmerzen ansteigt. Einer meiner Patienten (Beob. 8) hatte wiederholt akute Verschlimmerungen des Leidens, und er gab an, daß während derselben die Milz größer wurde und gespannt (sie konnte sie selbst fühlen und drückte dies mit den Worten aus, „die Milz hebe sich“). Gleichzeitig war sie auf Druck

<sup>1)</sup>Auf die von Gilbert und Lereboullet unter dem Namen „Cholémies physiologiques“, „Cholémies familiales“ und „Ictères chroniques simples“ bezeichneten Krankheiten einzugehen, liegt kein Grund vor, da sie augenscheinlich ganz heterogenen Krankheitsgruppen angehören.



sehr empfindlich. Andere Autoren, die in der Lage waren, richtig auftretende Krisen zu beobachten (z. B. Götzky und Isaac, Schlecht, Kahn u. a.) beschreiben, wie die Milz während derselben im Laufe weniger Tage sich vergrößern kann, so daß ihre Spitze, die unterhalb des Rippenbogens zu fühlen war, bis in das kleine Becken hinabreichte, um dann sukzessive, wenn die Krise vorüber war, zurückzugehen.

Diese Größenveränderungen der Milz, insbesondere deren Vergrößerung, kann so schnell vor sich gehen — innerhalb zweier Tage — daß man auf diesem rein klinischen Wege allein den wichtigen Schluß ziehen kann, daß dies auf verschiedenem Blutgehalte des Organes beruhen muß.

Resumé. 1. Bei chronischem hereditärem hämolytischem Ikterus muß das Symptom Milztumor als ein konstantes angesehen werden, selbst wenn es in seltenen Fällen auf allgemein klinischem Wege nicht sicher nachweisbar ist.

2. Der Milztumor ist im großen und ganzen am größten bei den am stärksten angegriffenen Personen, am kleinsten bei den am leichtesten angegriffenen.

3. Bei den einzelnen Individuen ist der Milztumor in der Größe schwankend. Er nimmt während der schlechten Perioden zu, am schnellsten und stärksten während der akuten Verschlimmerungen der Krankheit.

## Kapitel IX.

### Pathologische Anatomie.

Beim Studium der pathologischen Anatomie der Krankheit tritt die Notwendigkeit scharf hervor, das in der Literatur niedergelegte Material genau zu sichten. Es ist dies nicht immer geschehen, und deshalb findet man in gewissen Punkten widerstreitende Ansichten darüber, welche pathologisch-anatomischen Veränderungen für die Krankheit charakteristisch sind.

Die Zahl der obduzierten Fälle mit hereditärem Auftreten und gesicherter Diagnose ist eine recht geringe. Ich konnte in der Literatur nur neun Fälle auffinden.

Wilson und Stanley (1893) ein Fall: Weib, 34 Jahre, starb unter unklaren Symptomen im Anschluß an eine Frühgeburt mit toter Frucht.

Minkowski (1900) ein Fall, Mann, 42 Jahre, starb an interkurrenter Krankheit.

Tileston und Griffin (1910) zwei Fälle. 1. Mann, 74 Jahre, starb im Verlaufe einer akuten Pericarditis. Litt gleichzeitig an Arteriosklerose und Prostatahypertrophie mit chronischer Pyelonephritis und Herzhypertrophie. 2. Mann, 70 Jahre, Bruder des Vorhergehenden. Starb an Pneumonie. Litt ebenfalls an Arteriosklerose, chronischer Myocarditis und Nephritis.

Guizetti (1912) zwei Fälle: 1. Mann, 22 Jahre, aus dem Sektionsprotokoll vom Jahre 1884 geht die unmittelbare Todesursache nicht deut-

lich hervor. Wahrscheinlich Lungentuberkulose, die bei der Obduktion gefunden wurde. 2. Mann, 42 Jahre, Bruder des eben Genannten, Tod im Anschluß an eine akute interkurrente Krankheit von einmonatlicher Dauer mit täglich remittierendem Fieber, Diarrhoe, abwechselnd mit Obstipation und Delirien. Bei der Sektion fand sich u. a. retroperitoneale Lymphosarkomatose.

Box (1913) ein Fall, Knabe, 13 Jahre, starb an akuter Nephritis und Urämie,  $\frac{1}{2}$  Jahr nach Splenektomie. Im Milzstiele fand sich ein Abszeß (der Fall war mir nur im kurzen Referate zugänglich)<sup>1)</sup>.

Schybergson (1917) ein Fall, Weib, 34 Jahre, starb an Kollaps, 2 Tage nach der Splenektomie, litt an chronischer Nephritis.

Eppinger (1920) Mann, 45 Jahre, starb an akuter Pneumonie.

Diese 9 Fälle sind verlässlich. Andere oft zitierte Fälle (Strauß, Vaquez und Giroux und Aubertin, Oettinger und Bouvoisin und Fiessinger, Michelli, Gandy und Brulé) sind isoliert oder erworben und müssen daher ausgeschieden werden. Wieder andere Fälle sind augenscheinlich ganz fehlerhaft aufgefaßt und müssen ebenfalls ausgeschieden werden.<sup>2)</sup>

Das Material ist demnach begrenzt, wird jedoch reichlich durch die bei der Operation entfernten Milzen ergänzt, welche die besten Objekte für das Studium fast der wichtigsten Fragen bilden. Eine Reihe recht ausführlicher Beschreibungen der pathologisch-anatomischen Veränderungen in solchen Milzen liegen vor, u. a. von Guizetti, Elliot und Kanavel, Hellström, Eppinger u. a. Kürzere Notizen über das makro- und mikroskopische Aussehen der Milz finden sich außerdem bei den meisten Autoren, welche operierte Fälle mitgeteilt haben. Dieselbe Einschränkung, welche beim Sektionsmaterial vorgenommen worden ist, muß auch beim Operationsmaterial durchgeführt werden, und ich habe mich deshalb hier genau an die hereditären Fälle gehalten, zumal da viele von den beschriebenen isolierten und erworbenen Fällen mir in der Diagnose zweifelhaft erscheinen.

Mein eigenes Material besteht aus 5 solchen Milzen (Beob. 20, 21, 22, 23, 24). Die 7 anderen (Beob. 28, 29, 30, 31, 32, 33 und 34), über die ich verfüge, stammen von isolierten und erworbenen Fällen, werden deshalb nicht aufgenommen, zeigen jedoch sonst ganz dieselben Veränderungen. Auch das Obduktionsergebnis von Beob. 34 kommt nicht in Betracht, da der Fall erworben und im Ganzen zweifelhaft erscheint.

Die folgende Beschreibung der pathologisch-anatomischen Veränderungen gründet sich daher auf die genannten 9 seziierten Fälle, auf Beschreibungen der bei hereditären Fällen entfernten Milzen und auf die Untersuchung von 5 Milzen meiner eigenen Fälle (Beob. 20, 21, 22, 23, 24).

<sup>1)</sup> Dasselbe gilt von einigen von Listo mitgeteilten Fällen, von denen ich nicht sehen kann, ob sie hereditär sind oder nicht. Sie sind aus diesem Grunde nicht mitgenommen.

<sup>2)</sup> Als Beispiel, wie irreführend solche Fälle sein können, soll auf 3 seziierte Fälle von Chalié hingewiesen werden. Von diesen ist einer Magenkrebs, von Ikterus begleitet, zwei sind Lebercirrhosen. Der Ikterus wird in allen Fällen von Chalié als hämolytisch angesehen.

## Die Milz.

Die Milz ist dasjenige Organ, an welches sich immer das hauptsächlichste Interesse geknüpft hat. Außerdem stand hier das Material reichlich und wohl verwahrt zur Verfügung, so daß eine Beschreibung der typischen Veränderungen nicht auf große Schwierigkeit stößt. Größere Schwierigkeiten melden sich dagegen in dem Augenblick, als man vor der Deutung der gefundenen Veränderungen steht. Die normale Histologie der Milz, speziell die Zirkulationsverhältnisse in der Pulpa enthalten ja immer noch gewisse Probleme.<sup>1)</sup> Hierzu kommt, daß man, wenn man in der Literatur Aufklärungen über die pathologische Histologie der Milz sucht, um über eine Detailfrage sich zu orientieren, man in der Regel umsonst sucht. Unsere Kenntnisse über die feinere pathologische Histologie, ich denke hier immer an die Verhältnisse in der Pulpa, sind in Wirklichkeit auffallend spärlich. Es liegt wohl darin, daß das weiche Pulpagewebe zu denjenigen Geweben gehört, welche sich post mortem am schlechtesten halten, und deren feinere, histologische Struktur sehr rasch verwischt wird. Jeder weiß, daß das vom gewöhnlichem Sektionsmaterial stammende Pulpagewebe im mikroskopischen Bilde eine anscheinend strukturlose, aus weißen und roten Blutzellen, Pulpazellen usw., bestehende Masse darstellt. Gewöhnliches Sektionsmaterial ist daher, praktisch genommen, zu solchen Studien unbrauchbar, und deshalb sucht man vergebens nach Aufklärungen über histologische Details unter ganz elementaren Verhältnissen: Stase, Hyperämie, Entzündungen, Alterserscheinungen usw. Man müßte, um seine Funde analysieren und bewerten zu können, eine genaue Untersuchung aller dieser Verhältnisse an einem gut konservierten Materiale vorausschicken. Eine solche Untersuchung konnte ich bei dieser Gelegenheit nicht aufnehmen, und bis eine solche vorliegen wird, muß man sich damit begnügen, seine Beobachtungen und Überlegungen mit einem gewissen Vorbehalte vorzubringen.

Wenn wir nun daran gehen, die Veränderungen beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus zu betrachten, so muß vorerst gesagt werden, daß diese in den untersuchten Fällen immer gleichartig und typisch waren.

**Makroskopie.** Die Milz war immer bedeutend vergrößert: 4—6—8—10mal größer als normal, entsprechend einem Gewichte von 800, 1200, 1600 oder 2000 Gramm<sup>2)</sup>, ist das gewöhnliche bei Erwachsenen. Dem entsprechen auch die Dimensionen (z. B. in meinem F., Beob. 23, Gewicht 1420 Gr., Maße 21×15×8 cm, Beob. 24, Gewicht 1500 Gr., Maße 25×13×7 cm). Bei Kindern sind die Milzen kleiner (720 Gr. B. 21, 535 Gr., B. 22). Die größte Angabe habe ich bei Schybergson gefunden. Die Milz war in seinem Falle (mit *Botriocephalus latus* kompliziert!) 3500 Gr.

<sup>1)</sup> Als Hauptarbeiten der normalen Histologie der Milz sei auf Weidenreich hingewiesen (Das Gefäßsystem der menschlichen Milz, Arch. f. mikr. Anatomie, Bd. 58, 1901) und auf Helly (Die hämatopoetischen Organe, usw.) Nothnagel (Spez. Path. und Therapie, Wien, 1906 III).

<sup>2)</sup> Das normale Gewicht der Milz setze ich nach Hirschfeld mit 150—250 Gramm fest.



Die Oberfläche kann, praktisch gesprochen, ganz normal glatt und spiegelnd sein, von blauroter Farbe, ohne Kapselverdickungen und Verwachsungen (Guizetti u. m. eigene Beob. 22), aber oft ist die Kapsel hier und da verdickt mit Adhärenzbildung an die Nachbarorgane, und zuweilen erreichen diese hohe Grade, so daß die Milz in Verwachsungen vollständig eingelagert erscheint (Tileston und Griffin, Elliot und Kanavel u. m. eigene Beob. 21). Sie sind jedoch in der Regel fein und lose, und es kommt nie zu Veränderungen, gleich z.B. denjenigen, wie man sie bei Fällen von Mb. Banti mit ausgesprochener Perisplenitis und stark verdickter, gräulich-weißer Kapsel vorfindet. Auf der Schnittfläche ist die dominierende Erscheinung der überwältigende Blutreichtum. Dies tritt sofort vor Augen, indem — sobald man den Schnitt gemacht hat, — eine Menge Blut auf der Schnittfläche erscheint. Dem entspricht auch, daß, wenn man bei der Operation die Klemmzangen von den Gefäßen der exstirpierten Milz entfernt hat, auch aus dieser eine große Menge Blut herausfließt. Die Farbe der Schnittfläche ist tief rot wie Blut, fast wie eine normale Milz. Die Konsistenz ist etwas weicher als normal. Zuweilen wird angeführt (Elliot und Kanavel u. A.), daß die Konsistenz fester ist als normal. Das liegt, glaube ich, zum Teil daran, daß man die Konsistenz mit der Konsistenz einer normalen Milz vergleicht, so wie sie sich am Sezientisch darstellt; aber diese ist auf Grund postmortaler Veränderungen sicher viel weicher als im frischen Zustand. In meinen Fällen hatte ich immer bei der gewöhnlichen Palpation den Eindruck, daß die Konsistenz weicher war als normal auf Grund der vermehrten Blutfülle, und daß die Bindegewebsmenge relativ geringer war. Hier und da sieht man auf der Schnittfläche gegen die Oberfläche zu fibröse Reste nach Infarkten (Guizetti, eigene Beob. 21), die Lymphfollikeln können auf der Schnittfläche makroskopisch entweder gar nicht oder nur undeutlich unterschieden werden. Es macht in jedem Fall den Eindruck, als wären sie relativ in der Menge zurückgedrängt. Dasselbe gilt von den Trabekeln, die im Ganzen weniger hervortreten.

Die Mikroskopie zeigt nun, daß der Eindruck, den man unmittelbar bei der makroskopischen Untersuchung erhielt, daß nämlich die Größe des Organes auf der auf einer Blutüberfüllung beruhenden Vermehrung des Pulpagewebes zurückzuführen ist, richtig ist. Die Hauptinteressen knüpfen sich an die Pulpa und die Veränderungen an den übrigen Milzelementen sind nur gering und augenscheinlich sekundärer und zufälliger Natur, so daß man im Großen und Ganzen sagen kann, daß diese Verhältnisse normal sind. Trabekeln sind auch mikroskopisch nicht zahlreich, an ihrer Struktur ist nicht viel zu bemerken. Die Gefäße dagegen waren nach manchen Berichten Sitz leichter Veränderungen (Guizetti, Elliot und Kanavel, Goldschmidt und Pepper und Peace, Kahn, Eppinger), indem in den Gefäßwänden der kleinen Pulpaarterien hyaline Veränderungen am stärksten in der Adventitia gefunden worden sind, so daß die Gefäße von einer kleinen, hyalinen Kuppe umgeben zu sein scheinen. Etwas ähnliches, jedoch nicht so ausgesprochen, glaubt Guizetti in der Wand der Pulpavenen gefunden zu haben. Ich selbst habe in meinen 5 Milzen ent-

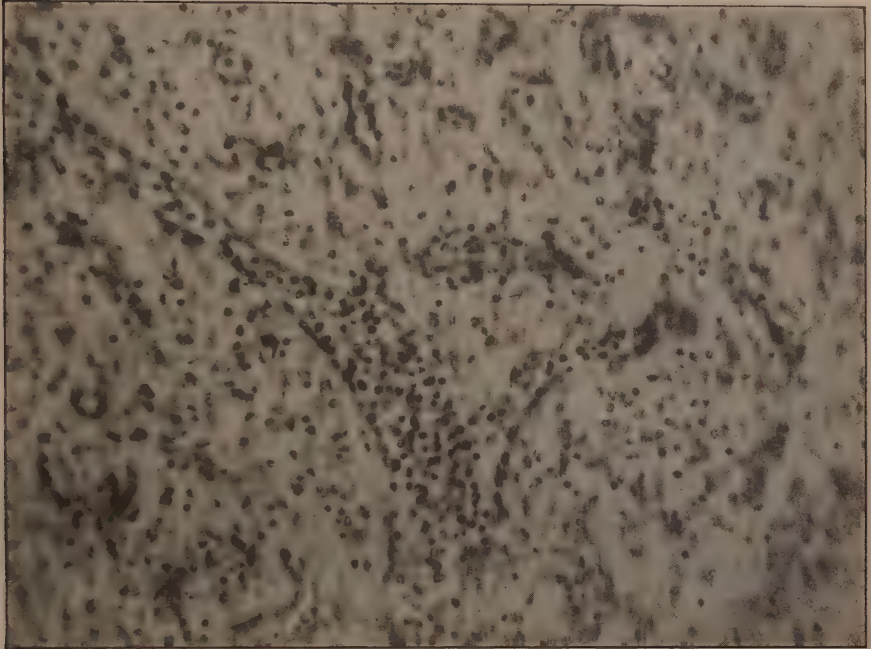


Fig. 1. Mikrophotographie der Milzpulpa vom Pt. mit chron. hered. h m. Ikterus (Beob. 20.)

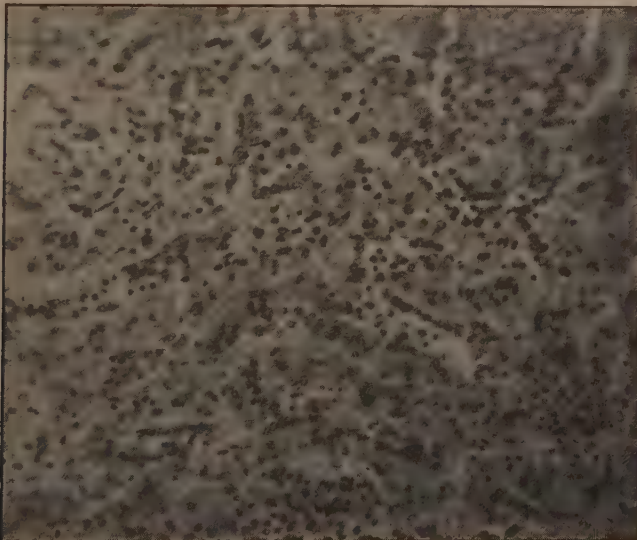


Fig. 2. Entsprechende Mikrophotographie von Beob. 24





sprechende Veränderungen nicht finden können; die Gefäße scheinen mir in dieser Hinsicht nicht sicher abnorm zu sein.

Lymphfollikel (die Malpighischen Körperchen) sieht man immer an Anzahl relativ spärlich. Dem Aussehen nach werden sie von Einzelnen als normal bezeichnet (Hellström, Kahn), von Anderen (Wilson und Stanley, Elliot und Kanavel, Guizzetti, Eppinger) als leicht atropisch oder leicht fibrös degeneriert. Guizzetti beschäftigt sich eingehend mit diesen Veränderungen und setzt sie mit den erwähnten Veränderungen in den kleinen Arterien in Verbindung. Er beschreibt, wie die hyalinen Veränderungen um die Zentralarterien in das Retikulum der Lymphfollikel sich erstrecken, ein Zugrundegehen des lymphoiden Gewebes mit sich führend, so daß der Follikel wie ein kleiner, fibröser Knoten aussieht. Nach Guizzetti erinnern die Veränderungen an diesem Punkte — aber auch nur an diesem — an die von Banti beschriebenen und Fibroadenie benannten Veränderungen<sup>1)</sup>.

In meinen Fällen habe ich etwas ähnliches nicht finden können. Die Follikeln waren immer relativ spärlich, in der Regel klein, oft ohne Keimzentrum. In den kleinen zellarmen Lymphfollikeln trat das Retikulum oft relativ etwas mehr hervor, von einer Sklerosierung oder Hyalinisierung kann nicht die Rede sein.

Ich glaube nicht, daß man den von Guizzetti beschriebenen Veränderungen ein großes Gewicht beilegen soll. Sie treten nicht besonders hervor, und es ist möglich, daß sie eine zufällige Erscheinung darstellen, die oft anzutreffen ist. Die Milz ist doch ein Organ, welches während des ganzen Lebens bei gelegentlichen Infektionen vielen Beeinflussungen ausgesetzt ist, und es ist wahrscheinlich, daß solche oft verschiedene Spuren hinterlassen werden, und daß eine leichte Bindegewebsentwicklung um die Gefäße und Follikel dazu gehört. Davon wissen wir nichts verlässliches und der Umstand, daß die Follikeln in vielen Fällen normal sind, spricht dafür, daß eventuellen kleinen, fibrösen oder hyalinen Veränderungen keine all-zugroße Bedeutung beizumessen wäre.

Ganz anders sind die Verhältnisse, wenn wir die Pulpa der Milz betrachten. Hier sind die Veränderungen enorm, aber in der Weise, daß sie eher in quantitativer als in qualitativer Richtung gehen.

In meinen Fällen fand man folgendes. Das Bild beherrscht ein enormer Blutreichtum. Dieser ist ganz besonders in dem zwischen den Sinus liegenden, eigentlichen Milzparenchym d.h. in den Interstitien zwischen den Maschen des Retikulum besonders stark, während die Milzsinus relativ blutarm sind. Unter normalen Verhältnissen befindet sich hier in der Pulpa eine mäßige Menge roter Blutkörperchen, so daß man bei unmittel-

<sup>1)</sup> In dem Fall von Tileston und Griffin fand man stark universelle amyloide Degeneration der Organe, wahrscheinlich als Folge chronischer Pyelonephritis. Hier waren auch die Milzfollikeln amyloide, aber diese Veränderungen müssen selbstredend als zufällige aufgefaßt werden.

barer Betrachtung den Eindruck bekommt, daß es hier ebensoviele rote Blutzellen als kernhaltige Zellen (Pulpazellen, Lymphozyten usw.) gibt. Hier sieht man jedoch, daß das Pulpagewebe strotzend mit roten Blutkörperchen gefüllt ist, welche der Menge nach alle anderen Zellen überragen. Das Retikulum selbst ist relativ spärlich und fein, weil dessen Maschen durch den großen Blutreichtum ausgespannt und gelockert sind. Im Übrigen sind die Retikulümfäden normal, färben sich mit v. Gieson rötlich, haben jedoch keine hyalinen Veränderungen. Auf ihnen liegen hie und da verstreut Pulpazellen von anscheinend normalem Aussehen. Die eigentlichen Milzsinus sind im Vergleiche mit dem vollgestopften Parenchym, wie erwähnt, auffallend blutleer, und dies gibt dem Bilde ein eigentümliches Gepräge, indem sich die Sinus als fast ganz zusammengeklappte mehr oder minder unregelmäßige Lumina präsentieren (Tafel II, Fig. 1 und 2, Tafel III, Fig. 1). Ganz auffallend ist weiterhin das Aussehen der Sinusendothelien. Während die Sinuswände bekanntlich normalerweise mit den bis zu 100  $\mu$  langen Sinusendothelzellen (Stäbchenzellen, Milzfäden) ausgekleidet sind, so daß man am Querschnitte spärliche Kerne und zahlreiche durchschnittene Protoplasmaausläufer sieht, findet man hier am Querschnitte ein Lumen, dessen Gewebe dicht bekleidet ist mit großen, runden, hervorspringenden Kernen, die von einer äußerst geringen Protoplasamenge umgeben, so dicht Seite an Seite stehen, daß das Lumen fast ein drüsenartiges Aussehen bekommt. Es ist dann selbstredend, daß die einzelnen Zellen kürzer sein müssen und ein anderes Aussehen bekommen als normal. Diese Veränderung der Gestalt tritt meist in den etwas größeren Sinus hervor, wozu man auf Grund dessen, daß das Lumen zusammengeklappt ist, oft die Sinuswände selbst auffällig deutlich sieht, was das Eigentümliche des Bildes besonders hervorhebt (Tafel III, Fig. 1). In den kleineren Sinus ist die Begrenzung loser und verliert sich in dem umgebenden Retikulum, und zuweilen sieht man, wie die Sinuswand aufgelöst wird und in die Maschen des Retikulum übergeht.

Hiermit ist das eigentlich Charakteristische des Bildes als eine Blutüberfüllung der Interstitien durch die relativ leeren und zusammengeklappten Sinus beschrieben, und es entspricht vollständig dem, was andere Verfasser beschrieben haben, und es darf daher als typisch bezeichnet werden. Eine Reihe ergänzender Bemerkungen über die Details soll hinzugefügt werden.

Die Menge der Bindegewebe in der Pulpa ist in 4 meiner Fälle (Beob. 20, 21, 22 und 24) nicht vermehrt gewesen, was auch dem entspricht, was von einer Reihe anderer Verfasser angegeben wird. Das Retikulum tritt als ein feines und zartes Maschengewebe auf, ohne hyaline Veränderungen und die Menge ist, wie erwähnt, in dem einzelnen Gesichtsfeld vermindert. Man sieht daher in der Pulpa selbst so gut wie gar keine Bindegewebszellen. Nur in einem Falle (Beob. 23) sieht man hie und da einige feine, recht isolierte Bindegewebszüge, die den normalen Trabekeln nicht gleichen und von denen man sicher sagen kann, daß sie eine Bindegewebsneubildung darstellen. Sie sind aber spärlich und ganz klein, und sonst ist das Retikulum überall normal. Einzelne Verfasser sprechen von Vermehrung der Bindegewebe in der Pulpa. Hierzu gehören Tileston und Griffin, aber



Fig. 1. Etwas schematische Darstellung der Milzpulpa vom Pt. mit chron. hered. h m. Ikterus (Beob. 22).

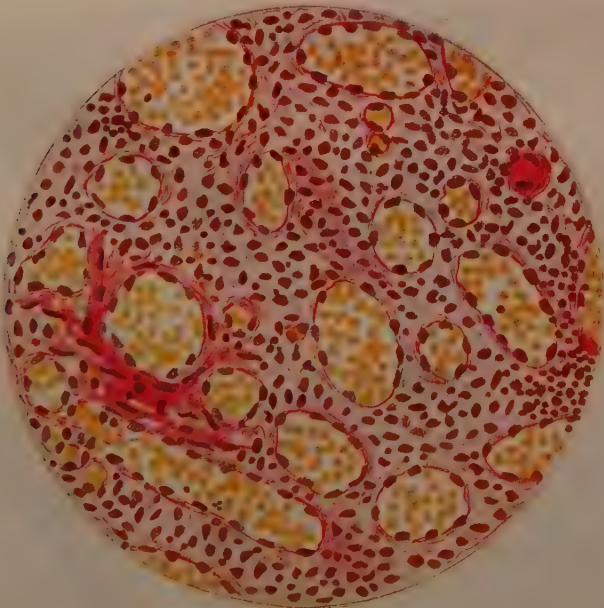


Fig. 2. Als interessanten Vergleich sieht man hier eine etwas schematische Darstellung der Milzpulpa von einem Fall von vorgeschrittener Mb. Banti.





in ihrem Falle litt der Patient — ein 74 j. Mann — gleichzeitig an Mb. cordis und Arteriosklerose, so daß es wahrscheinlich erscheint, daß die Bindegewebsentwicklung hier bedingt war durch Stauung oder arteriosklerotische Veränderungen. Auch Guizetti sowie Elliot und Kanavel sprechen von Bindegewebsvermehrung. Guizetti beschreibt, daß man hie und da einen geringen Grad hyaliner Degeneration des Retikulum sieht, an einzelnen Stellen mit Proliferation der Fibroblasten mehr hervortretend. Aus den Bildern, welche seine Abhandlung begleiten, entnimmt man jedoch, daß dies sehr wenig ausgesprochen ist, da die Bilder nahezu dem entsprechen, was ich in meinen Fällen sehe. Elliot und Kanavel sagen, daß nur eine sehr mäßige Vermehrung der Bindegewebe vorhanden ist, sonst ist aber das Bild typisch. Sonst wird Bindegewebsvermehrung in hereditären Fällen nicht beschrieben. Dagegen werden hie und da nicht hereditäre Fälle beschrieben, wo zweifellos Bindegewebsvermehrung vorliegt, aber die Diagnose ist da oft zweifelhaft und unsicher. Selbst wenn inzwischen in einzelnen hereditären Fällen Bindegewebsvermehrung vorliegen würde, ist man berechtigt, aufs Neue hervorzuheben, daß die Milz bei den meisten fieberhaften Krankheiten affiziert ist, und daß man annehmen kann, daß dies hie und da bleibende anatomische Symptome hinterlassen kann. Es ist wahrscheinlich, daß man auch in einem Kontrollmateriale wiederholt entsprechende leichte Veränderungen finden wird.

Ich glaube daher, daß die Bindegewebszunahme in den Fällen, wo sie bei chronischem hereditärem hämolytischem Ikterus nachgewiesen wurde, als ein zufälliger Fund zu betrachten ist. Unter allen Umständen ist das Bild ein ganz anderes als dasjenige, welches man bei denjenigen pathologischen Zuständen vorfindet (Mb. Banti, megalosplenische Lebercirrhosen u. a.), bei denen die Milzvergrößerung auf einer Hyperplasie des Retikulum mit Bindegewebsentwicklung beruht. In vorgeschrittenen Fällen sieht man hier das Milzparenchym, wie ich mich selbst überzeugen konnte, fast blutleer, bestehend aus einem soliden, fibroblastischen Bindegewebe, in welchem die Milzsinus als deutlich abgegrenzte Gefäße liegen (Tab. III, Fig. 2).

Auch über die kernhaltigen Zellen in der Pulpa sollen einige ergänzende Mitteilungen gemacht werden. Meine Befunde haben übrigens mit denen anderer übereingestimmt. Die Hauptpartie besteht aus den eigentlichen Pulpazellen (Spenozyten) und aus Sinusendothelzellen. Die ersteren habe ich von normalem Aussehen befunden, über die letzteren habe ich bereits gesprochen. Außerdem findet man jedoch sowohl in den Interstitien wie in den Sinus Lymphozyten, zumeist in der Nähe der Lymphfollikeln. Die Anzahl wird in meinen Fällen relativ geringer als normal geschätzt. Außerdem findet man spärliche polynukleare Leukozyten, fast so viele als der Blutmenge entspricht. Typische Plasmazellen habe ich in meinen Fällen nicht gefunden. Dies entspricht auch dem, daß Guizetti nur am Rande der Follikeln vereinzelte „Pseudoplasmazellen“ gefunden haben will. Myeloides Gewebe sieht man nirgends. Auffallend ist, daß man an keiner Stelle erythrophage Zellen findet. Guizetti und Elliot und Kanavel heben dasselbe hervor. In meinen 5 Fällen habe ich nie typische Erythrophagen gesehen. Ich habe oft in den Sinus Zellen mit einem chromatin-

reichen Kern und großem Protoplasma gesehen, aber sie waren leer und haben nie rote Blutkörperchen enthalten<sup>1)</sup>).

Endlich findet man noch Pigment. Einige Autoren, z.B. Elliot und Kanavel, finden die Milz ungewöhnlich pigmentarm. Goldschmidt und Pepper und Pearce finden überhaupt kein Pigment. Andere finden dagegen das Pigment vermehrt, indem es sich in den verschiedenen Gewebelementen verstreut vorfindet als braunes oder gelbliches, gekörntes Pigment, das zum Teile Eisenreaktion gibt (hämoglobinogenes Pigment). Guizetti beschäftigt sich mit dem Pigment eingehend. Er findet es vorzugsweise und in großer Menge in den Venenendothelien als kleine, gelbe Körner, weiterhin in den Sinusendothelzellen um die Gefäße und in den äußeren Lagen der Wände der kleinen Arterien. Im Retikulum findet man nur eine kleine Menge in einigen der Pulpazellen. Guizetti zieht verschiedene Schlußfolgerungen aus dieser Verteilung des Pigmentes, es scheint aber nicht typisch zu sein. Wilson und Stanley finden demnach das Pigment hie und da in den Interstitien verstreut, Tieson und Griffin in den Sinusendothelien und in kleineren Mengen verstreut in der Pulpa und Kapsel. Hellström findet in einem seiner Fälle nur geringes Pigment in den Gefäßwänden, in seinem zweiten Falle zum Teil in den Sinusendothelien und ein wenig in den Pulpazellen und Trabekeln. Wichtig sind Eppingers Befunde. Er fand mit gewöhnlicher Perlscher Reaktion kein Eisen. Erst wenn er die Schnitte nach Turnbull mit ganz frisch bereitetem Schwefelammonium und nachfolgend Fenolzyankali behandelte, gelang es ihm, Eisen in recht beträchtlicher Menge zu finden. In meinen einigen Fällen habe ich den Eindruck, daß die Pigmentmenge (Perls Reaktion) recht gering war. Ich war selbst darüber erstaunt, weil ich erwartete, sie stark vermehrt zu finden, aber in vier Fällen (Beob. 20, 22, 23 und 24) fand ich nur eine sehr minimale Menge Pigment, fast gar nichts, und im fünften Falle (Beob. 21) nur eine geringe Menge in den Sinusendothelien und Pulpazellen und hier und da in den Trabekeln. Sehr reichlich fand ich es dagegen in den erwähnten Infarkten, besonders an ihrem Rande, wo es in großen, gelbbraunen, amorphen Klumpen lag. Dasselbe fand übrigens auch Guizetti in seinem Falle.

Das Typische im Bilde bleibt vorerst und hauptsächlich die mächtige Blutüberfüllung der Interstitien und hernach die relativ blutarmen, fast zusammengeklappten Sinus.

Dieses Bild ist von allen und zweifellos mit Recht als der Ausdruck einer Hyperaktivität der Milz gedeutet worden, d. h. eine Vermehrung ihrer hämolytischen Funktion. Es liegt eine mächtige Hyperämie der Pulpa vor, gleichzeitig aber etwas Hyperplasie, indem die Vergrößerung des Organes nicht allein auf der Hyperämie beruht, demnach eine Hyperplasie und eine Hyper-

<sup>1)</sup> Die betreffenden großen Zellen, die man hie und da in den Sinus findet, sind möglicherweise Erythrogonien. Ich bin auf diesen Gedanken durch die Lektüre von Ellermann: „Untersuchungen über die Histologie der perniz. Anämie“ (Virch. Arch. Bd. 228, 1920) gekommen, habe aber keine näheren Untersuchungen hierüber vornehmen können.



ämie desjenigen Organes, in welchem der Zerfall der roten Blutkörperchen unter normalen und pathologischen Umständen hauptsächlich stattfinden dürfte.

Wir werden später (Kap. XIV) zu dem pathologisch-anatomischen Bilde zurückkehren und es näher erwägen. Die Auffassung desselben hängt auf das engste zusammen mit der Auffassung von der Pathogenese der Krankheit, so daß diese Fragen am besten gemeinsam behandelt werden sollen.

### Das Knochenmark.

Das Knochenmark scheint merkwürdigerweise nur in zwei Fällen (Guizetti, Eppinger) untersucht worden zu sein. Andere Untersucher erwähnen nämlich nichts vom Aussehen des Knochenmarkes, und es wurde auch nicht untersucht, wohl deshalb, weil die Krankheit nicht klar als eine Blutkrankheit aufgefaßt worden ist. In Guizettis Fall wurden Zeichen enormer Hyperaktivität gefunden, indem das Fettmark in großer Ausdehnung von roten erythroblastischem Mark verdrängt war. Sowohl im Femur als auch der Tibia, besonders in deren unterstem Teile, war das Mark makroskopisch gleichmäßig purpurrot ohne Spur von Fettmark. Bei der Mikroskopie fand man rote, kernhaltige Blutkörperchen in Überzahl, zumeist vom Normoblasttypus, einzelne vom Megalo- und Mikroblasttypus. Unter den gewöhnlichen kernlosen roten Blutkörperchen fand sich eine auffallende Anisozytose. Weiter fand man myelozytäre und leukozytäre Zellen und vereinzelte Megakaryozyten. Globuliphere oder pigmenthaltige Zellen sah man nicht, dagegen etwas freies, gelbliches Pigment.

Eppingers Fall zeigte genau dasselbe Bild. Nur fand Eppinger mit der oben erwähnten Eisenreaktion große Komplexe von Eisenpigment.

Trotzdem nur diese zwei Untersuchungen vorliegen, ist es doch sicher berechtigt anzunehmen, daß sie eine Regel bedeuten und daß der erwähnte Befund für die Krankheit typisch ist, da alle Umstände dafür sprechen, daß eine solche Hyperfunktion des Knochenmarkes vorhanden ist. Weiterhin muß hervorgehoben werden, daß bei den isolierten und erworbenen Fällen, die zur Sektion kamen, entsprechende Veränderungen gefunden wurden, ebenso wie bei anderen pathologischen Zuständen, bei denen ein hämolytisches Syndrom vorhanden ist.

### Leber- und Gallenwege.

Die Veränderungen in der Leber scheinen relativ gering zu sein. In den Leberzellen selbst findet man in der Regel etwas gelbbraunes Pigment in kleinen amorphen Körnern, das zuweilen Eisenreaktion gibt (hämoglobinogenes Pigment). Zuweilen findet man außerdem leichte Fettinfiltration im peripheren Teile der Lobuli, aber sonst findet man keine sichtbaren Veränderungen in den Leberzellen. Das interstitielle Bindegewebe ist, praktisch genommen, intakt. Oft findet man eine geringe Menge ähnliches Pigment frei im Bindegewebe liegend. Im Falle von Tileston und Griffin fand man in den Blutkapillaren interessante Veränderungen, indem diese vom Blute ausgedehnt waren und man gleichzeitig Phagozytose der roten Blutzellen in den Endothelzellen fand (die

Kupfferschen Zellen). Eppingers Untersuchungen sind sehr eingehend. Er findet: „Typische Veränderungen einer umgebauten Leber, fast in jedem Azinus ließen sich Anomalien in der Lagerung der Gefäße konstatieren.“ Keine Bindegewebewucherung. Zahlreiche und etwas vergrößerte Kupfferzellen mit phagozytierten Blutkörperchen, Blutkörperchentrümmer und Eisenpigment (wie in der Milz). Auch innerhalb der Leberzellen fand sich Eisenpigment. Der Gesamteisengehalt der Leber war vergrößert, 2,393 g gegenüber normal 0,745 g. Ferner erweiterte und eingerissene Gallenkapillaren und Gallenkapillarthromben, beide allerdings in nicht sehr zahlreicher Menge. Auch Guizetti fand nur einzelne, verstreute Gallenthromben. Nur im Falle von Tileston und Griffin wurde mikroskopisch eine minimale Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes gefunden, aber der Patient war der schon erwähnte 74 Jahre alte Mann mit chronischem Herzleiden, so daß man auf diesen Punkt kein besonderes Gewicht zu legen braucht. Auch bei den mit Splenektomie behandelten Fällen fand man die Leber normal aussehend ohne Zeichen einer Cirrhose, von normaler Farbe, da der schwache Ikterus der Leber ebenso wenig wie anderen Organen eine gelbliche Farbe zu verleihen vermag.

Die Gallenwege wurden mit besonderem Interesse untersucht. Es wurden aber weder mikro- noch makroskopisch Zeichen von Cholangitis der feineren Gallenwege gefunden, dagegen wurde angegeben, daß die Galle dunkel gefärbt (pleochrom) und dickflüssig war. Dagegen wurden oft sowohl bei den Sektionen wie auch den Operationen Veränderungen an den großen Gallenwegen gefunden. Steine in der Gallenblase, chronische Cholezystitis mit Schrumpfung oder Dehnung der Gallenblase, sowie Verwachsungen um dieselbe. Das Primäre sind hier die an anderer Stelle (Kap. X) besprochenen, sehr häufig komplizierenden Gallensteine, die sich wohl als Folge der stark pigmenthaltigen, pleochromen Galle bilden. In sieben von den neun seziierten Fällen wird die Anwesenheit solcher Pigmentgallensteine angegeben und in drei der Fälle (Tileston und Griffin, Schybergson) findet man grobe Veränderungen in oder um die Gallenblase als Zeichen früherer Cholezystitiden. Auch bei den operativen Eingriffen wurde die Anwesenheit von Gallensteinen mit Schrumpfung oder Ausdehnung der Gallenblase sowie reichliche Adhärenzenbildungen seitens der Gallenblase mit den Nachbarorganen gefunden.

Schließlich sollen noch einige Bemerkungen über die Größe der Leber gemacht werden. In einem Teile der Beschreibungen der klinisch beobachteten Fälle wird angeführt, daß die Leber bei der klinischen Untersuchung vergrößert gefunden worden ist, indem der Rand so und so tief unter dem Rippenbogen zu fühlen war. Eine gewisse Berechtigung findet diese Angabe in den pathologisch-anatomischen Beobachtungen. Guizetti, Wilson und Stanley sowie Eppinger führen an, daß in ihren Fällen die Leber deutlich vergrößert war, Guizetti gebraucht den Ausdruck „etwa um  $\frac{1}{5}$  größer wie gewöhnlich“. Das Lebergewicht war in Eppingers Fall 2330 g. Mikroskopisch jedoch wurde das Lebergewebe — abgesehen von feineren histologischen Details — normal befunden, es mußte demnach entweder eine einfache Hypertrophie des Organes vor-

gelegen haben oder die Vergrößerung bewegte sich innerhalb der normalen, individuellen Variationsgrenze. —

Was die klinisch beobachteten Vergrößerungen angeht, ist es ja möglich, daß sie reell waren und auf Hypertrophie oder Hyperämie des Organes beruhten, eventuell auf einer Dehnung der Gallenwege, aber es liegt doch die Möglichkeit vor, daß sie, zum Teil in jedem Fall, doch nur scheinbar waren, weil die starke Hypertrophie der Milz eine Verschiebung der Leber bewirkt, derart, daß diese unterhalb des Rippenbogens hervorzuragen kommt. Rovsing beschreibt z. B. (Unterleibschirurgie II, pag. 187), daß man unmittelbar nach der Entfernung einer großen Milz durch die Laparotomiewunde beobachten konnte, daß die von der Milz verdrängte Leber ihren richtigen Platz einnahm. Eine vor der Operation diagnostizierte Leberhypertrophie war demnach nicht vorhanden. Beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus läßt sich die Frage, inwiefern eine wirkliche Hypertrophie der Leber (Hyperaktivitätshypertrophie) vorhanden ist, kaum noch beantworten.

### Die übrigen Organe.

Unter den Veränderungen anderer Organe werden nur einige hervorgehoben, da der Hauptteil als zufällig komplizierend anzusehen sind<sup>1)</sup>. Die in der Milz, Leber und zum Teil im Knochenmark vorgefundenen Pigmentauflagerungen sind auch in einzelnen Fällen in den Nieren nachgewiesen worden. Minkowski fand in seinem Falle eine hohe ausgesprochene Siderose der Nieren und Tileston und Griffin in einem Falle zahlreiche bräunliche Pigmentkörper in den Epithelzellen der tubuli contorti. In Guizettis und Eppingers Fällen waren die Nieren normal und die übrigen Autoren erwähnen nichts von Pigment.

Einen interessanten Befund anderer Art machte Guizetti, welcher die Karotisdrüsen untersuchte und sie leicht vergrößert und mikroskopisch vom Aussehen von in Hyperfunktion befindlichen Blutlymphdrüsen mit zahlreichen globulipheren Zellen vorgefunden hat. Die eigentlichen Lymphdrüsen waren dagegen immer normal.

Endlich wurden bei einigen Sektionen typische Gichtablagerungen um die Gelenke gefunden, entsprechend dem, was wiederholt klinisch beobachtet werden konnte.

**Resumé.** 1. Die wichtigsten pathologisch-anatomischen Veränderungen betreffen die Milz und das Knochenmark.

a) Die Vergrößerung der Milz beruht auf einer Hyperplasie und namentlich einer mächtigen Hyperämie der Pulpa. Die Blutüberfüllung ist am stärksten in den Interstitien, während die venösen Sinus relativ blutleer sind. Das Bild deutet auf eine mächtige Hyperaktivität der Milz mit Steigerung ihrer blutdestruierenden oder hämolytischen Funktion.

<sup>1)</sup> Als zufällige Veränderungen müssen natürlich auch die ossösen (syphilitischen) Verdickungen des Kraniums und die retroperitoneale Sarkomatosis in Guizettis Fall aufgefaßt werden.



b) Eine entsprechende Hyperaktivität findet sich im erythro-poetischen System im Knochenmarke, indem rotes, erythroblastisches Mark die langen Röhrenknochen anfüllt.

2. Die sonstigen vorgefunden Veränderungen (wovon die am meisten hervortretenden sind: Gewisse Veränderungen der Kupfferzellen, Hämosiderose, plejochrome Galle, Gallensteine, Veränderungen in und um die Gallenblase und gichtische Ablagerungen) sind minder konstant und von sekundärer Bedeutung.

## Kapitel X.

### Komplikationen.

Gallensteinanfalle, vermehrte Harnsäurebildung, fieberhafte Zustände.

Es sollen nur kurz einige Komplikationen besprochen werden, die häufig vorkommen und sowohl theoretisches als praktisches Interesse haben, sonst jedoch pathogenetisch nur eine sekundäre Bedeutung haben.

#### Gallensteinanfalle.

Es ist kaum zuviel gesagt, daß die meisten der Patienten Träger von Gallensteinen sind. Von den erwähnten neun obduzierten Fällen hatten sieben Gallensteine. Unter den operierten konnte man bei über der Hälfte Gallensteine tasten. Von meinen eigenen fünf operierten Fällen fand man bei vier Gallensteine, der fünfte wurde daraufhin nicht untersucht, zeigte jedoch kurz nach der Operation typische Gallensteinanfalle. In der Regel war nur ein einziger oder einige wenige, seltener mehrere Steine vorhanden. Hellström fand doch 50—60. Die Steine waren immer dunkel, fast schwarz, knotig und uneben, demnach dem Aussehen nach Pigmentsteine. Von Chauffard liegt eine chemische Untersuchung derartiger Steine vor (von einem isolierten Falle stammend), welche ergab: Wasser 7,46 %, Cholesterin und Fettstoffe 4,89 %, gallensaure Salze 6,75 %, Schleim- und andere Bestandteile 11,60 %, Bilirubin 51,36 %, Kalk 9,32 %, demnach überwiegend Pigment.

Die Pathogenese dieser Steine ist kaum zu bestreiten. Sie sind sicher zurückzuführen auf Niederschläge in der pigmentreichen, plejochromen Galle und haben daher im Verhältnis zum Hauptkrankheitsbild rein sekundäre Bedeutung. Für die klinische Symptomatologie der Krankheit spielen sie inzwischen eine große Rolle. Die Steine machen, wie ja zu erwarten ist, oft Symptome: mehr oder minder charakteristische Gallensteinkoliken, vorübergehenden Stauungsikterus mit acholischen Stühlen, Cholezystitis u. m. In der Anamnese eines Teiles der Patienten findet man zweifellos Symptome dieser Art, einige sind sogar zu einem früheren Zeitpunkte wegen der Gallensteine operiert worden, da deren Symptome das Krankheitsbild vollkommen beherrscht haben (z. B. Beob. 24). Selbst Kinder bekommen oft Gallensteinanfalle (Beob. 21 und 22).

Es ist wichtig, daran zu denken, wenn man verschiedene andere Symptome der Krankheit bewerten soll. Dies gilt vorerst für die „Krisen“, welche, wie noch erwähnt werden wird (Kap. XII), mit starken Schmerzen und Vertiefung des Ikterus einsetzen. Oft lassen sich die verschiedenen Zufälle nicht ganz auseinanderhalten. Der Patient klagt über Schmerz-anfälle im obersten Teile des Abdomen, bald in der linken, bald in der rechten Seite, und man wird die Schmerzen einmal auf die Leber, einmal auf die Milz, dann wieder auf die Gallenwege zurückzuführen, ohne doch mit Sicherheit ihre wahre Grundlage entscheiden zu können.

### Vermehrte Harnsäurebildung.

Alle Patienten erzählen, daß ihr Urin fast immer konzentriert ist, einen Bodensatz im Topfe hinterläßt und oft Gries enthält. Beobachtet man ihn bei gewöhnlicher Kost, zeigt es sich, daß der Urin viel Urate und oft zahlreiche Kristalle von Harnsäure enthält. Haal<sup>1)</sup>, Tileston und Griffin, Lichtwitz und Kahn fanden in hereditären Fällen bei purinfreier Diät die Ausscheidung der Harnsäure stark vermehrt. Dasselbe fanden Eppinger, Mc. Kelvy und Rosenbloom (isolierter Fall) und Goldschmidt, Pepper und Pearce. Die letzteren Verfasser untersuchten außerdem ihre Patienten nach der Splenektomie und fanden die Ausscheidung der Harnsäure — immer bei purinfreier Diät — auf die Hälfte bis ein Drittel herabgesetzt.

Geht man die Kasuistik durch, zeigt es sich weiterhin, daß eine Reihe von Patienten oft schwere Anfälle von Gicht mit Tophibildung um die Gelenke u. a. hatten. Dies berichten Murchison, Lortat-Jacob und Sabaréanu, Tileston und Griffin (mehrere Fälle), Guizetti, Strauß u. m. In meinem Materiale hat allenfalls ein Patient (Beob. 14) entsprechende Anfälle gehabt, andere (z. B. Beob. 21 und 24) hatten klinische, sie beschwerende Symptome von Nierensand.

Es muß also als sicher angenommen werden, daß die endogene Harnsäurebildung und demnach auch die Harnsäureausscheidung bei Patienten mit chron. hered. häm. Ikterus vermehrt ist. Dieses Phänomen haben alle, die sich damit beschäftigt haben, mit dem vermehrten Blutzerfall in Verbindung gesetzt, da es bekannt ist, daß man bei anderen mit vermehrtem Blutzerfall einhergehenden Zuständen, z. B. perniziöser Anämie, Bothriocephalusanämie usw. dasselbe findet (Lit. s. Goldschmidt und Pepper und Pearce). Da die endogene Harnsäure nach allgemeiner Annahme vom Zerfall der Nucleoproteine abstammt, war man nicht der Ansicht, daß man die erhöhte Harnsäurebildung mit ihren Symptomen auch beim chron. hered. häm. Ikterus in direkte Verbindung mit dem vermehrten Zerfall der — kernlosen — roten Blutzellen bringen kann und hat angenommen, daß auch ein vermehrter Zerfall anderer kernhaltiger Körperzellen stattfindet. Ich glaube jedoch, daß man auch eine andere Erklärung her-

<sup>1)</sup> Haals Untersuchungen sind von Minkowski in „Modern Clinical Medicine, Diseases of the digestive system“, page 349 (cit. Mc. Kelvy und Rosenbloom) besprochen.

vorheben könne, welche auf dem zugestandenen Zerfall der roten Blutzellen beruht. Diese hat ja eine kompensatorische Hyperproduktion der roten Blutzellen im Knochenmark zur Folge und von allen diesen roten Blutkörperchen werden, bevor sie in den Kreislauf übergehen, nucleinhaltige Normoblastkernen ausgestoßen. Diese werden zerstört, gehen zugrunde, und hier könnte man das Material zur vermehrten Harnsäurebildung suchen.

### Febrile Zustände.

Eine auffallend große Anzahl der Patienten sowohl im eigenen als im fremden Materiale geben anamnestische Aufklärungen über langdauernde, fieberhafte Zustände, die — vermutlich auf Grund des gleichzeitig vorhandenen Milztumor — oft als Febris typhoidea aufgefaßt wurden. Nach der Beschreibung handelt es sich um hochfebrile Zustände von verschiedener Dauer, oft 1–2 Monate, während welcher der Patient neben dem Fieber auch Zunahme des Ikterus und der Milzgeschwulst, ev. Leberanschwellung zeigt und subjektiv auch etwas Schmerzen und Spannungen im obersten Teile des Abdomen empfindet. Ich selbst habe bei meinen Patienten keine Gelegenheit gehabt, solche Fälle zu beobachten, und bei den verschiedenen Autoren habe ich keine Beschreibungen gefunden, die mir gestatten würden, eine nähere Diagnose festzustellen. Sie sind aber so häufig, daß man sie beachten muß. Ich habe daran gedacht, daß es sich möglicherweise um „Krisen“ (vgl. Kap. XII) handelt, habe aber keinen genauen Anhaltspunkt hierfür, da ich nichts darüber weiß, inwiefern wirklich eine Deglobulisation vorhergegangen ist. Ich habe weiterhin daran gedacht, ob es nicht zufällig komplizierende Krankheiten sein könnten, welche aus dem einen oder anderen Grunde (der große Milztumor) einen abnormen Verlauf nahmen. Vielleicht handelt es sich um komplizierende Cholangitiden oder Cholezystitiden, da das Krankheitsbild hierzu ganz gut zu passen scheint. Mehr kann ich hierüber nicht aussagen, aber ich bespreche die Frage, um die Aufmerksamkeit darauf zu lenken, und es ist möglich, daß eine spätere Beobachtung der Sache näher kommen wird.

Bei einem Teile meiner Patienten habe ich eine auffallende Neigung zu Diarrhoe beobachtet. Namentlich boten einige von ihnen die Eigentümlichkeit, daß sie immer oder durch eine längere Zeit 1, 2–3 weiche Stuhlgänge täglich hatten, ohne daß sie auch im geringsten Grade hiervon beschwert wären oder Gewicht darauf legen würden. Ich weiß nicht, ob das zufällig ist oder nicht; in jedem Falle halte ich es für eine sekundäre Erscheinung. Dyspeptische Symptome haben die Patienten nicht, und sie haben, was im Vergleiche mit der perniziösen Anämie von besonderem Interesse ist, keine Achylie.

Kahn soll (zit. nach Port) erhöhte Blutzuckerwerte (0,2 %) gefunden haben. Einige meiner Patienten wurden nach dieser Richtung untersucht, und es wurden nach der Methode von Bang vollkommen normale Werte gefunden. Man findet auch nie Zucker im Urin.

Dagegen hat der Urin in meinen Fällen oft eine reichliche Menge eines roten Farbstoffes enthalten, wahrscheinlich Uroerytrin, der vom Blutzerfall herrührt.

Endlich besprechen einzelne Autoren (Barlow und Shaw, Graf) Neigungen zu Ulcera cruris, vermutlich auf Zirkulationsbehinderungen infolge von Druck auf die vena cava inf. seitens der vergrößerten Milz oder Leber herrührend.

**Resumé:** 1. Die Krankheit ist sehr oft mit Gallensteinbildung kompliziert (Pigmentsteine), indem in der pigmentreichen Galle es leicht zu Niederschlägen kommt. Ihre Symptome komplizieren oft das klinische Bild.

2. Man findet bei den Patienten eine vermehrte Harnsäurebildung und Harnsäureausscheidung. Dies ist die Ursache



der stark urathaltigen Urine mit häufigen Harnsäureniederschlägen. Außerdem werden hierdurch wiederholt typische Anfälle von Arthritis urica hervorgerufen. Die Ursachen der vermehrten Harnsäurebildung müssen vielleicht in dem erhöhten Zerfall der Normoblastkerne gesucht werden.

## Kapitel XI.

### Erblichkeit.

Die Aufgabe des nächsten Kapitels ist zu untersuchen, ob man nach den vorliegenden Beobachtungen über das hereditäre Auftreten der Krankheit und nach den leider ganz unvollständigen Stammtafeln imstande ist zu entscheiden, ob das Auftreten der Krankheit in einer Familie bestimmten Erblichkeitsgesetzen folgt, wie dies bei zahlreichen anderen Krankheiten bekannt ist. Sollte man dies auf empirischem Wege wahrscheinlich machen oder beweisen können, wären zwei wichtige Resultate erreicht. Vorerst wäre hierdurch die Ätiologie zum Teil erklärt, indem man die Krankheit in eine Klasse mit anderen erblichen, konstitutionellen Krankheiten einreihen könnte; dann aber wäre es möglich, die geschlechtsbiologische Bedeutung der Krankheit zu erkennen und im Einzelfalle die Regeln aufzustellen, nach denen die Krankheit bei den Nachkommen des betreffenden Individuums weiter vererbt oder aussterben wird.

Als Objekt für Erblichkeitsstudien eignet sich die Krankheit nicht. Hierfür ist ihre wissenschaftliche Erkenntnis heute zu jungen Datums, und ihre Symptome sind außerdem zu vage und für das ungeübte Auge mit den Symptomen anderer Krankheiten leicht zu verwechseln. Geschlechtsüberlieferungen sind ein viel zu unsicheres Fundament, um hierauf zu bauen, und selbst Aufklärungen, welche man von noch lebenden Mitgliedern der Familie einzuholen imstande ist, sind von höchst verschiedenem Werte. Hierzu tritt, daß die Entscheidung selbst, ob ein Individuum krank ist oder nicht, auch für den Arzt manchmal eine schwierige Sache ist. Ganz leichte, klinisch fast symptomlose Fälle sind häufig, und das betreffende Individuum hält sich für gesund, wird auch von der Umgebung, ja selbst von dem Arzte hierfür gehalten, bis eine eventuell noch eingehendere Untersuchung die Symptome der Krankheit zutage fördert.

Eine lange Reihe von Autoren teilen Beobachtungen über hereditäres Auftreten der Krankheit mit. Wilson, Minkowski, Gilhals, Benjamin und Sluka, Claus und Kalberlah, Chauffard, Caussade und Cade, Hawkins und Dudgeon, Hutchison und Panton, Plehn, Chalier, Aschenheim, Poynton, Parkes-Weber und Dorner, Sutherland und Burghard, Griffin, Roth, Box, Guizetti, Götzky und Isaac, Elliot und Kanavel, Harmsens, Goldschmidt und Pepper und Pearce, Olav Hanssen, Pél, Faber, Graf, Lindbom, Hopkins, Gerdes, Hellström, Schybergson u. A. haben solche Fälle mitgeteilt, aber die Verwendbar-

keit des Materiales ist dadurch wesentlich eingeschränkt, daß die Berichte aus dem erwähnten Grunde nur vage sind, da sie sich auf bloße Familienangaben stützen. Eine ärztliche Untersuchung der übrigen Familienmitglieder wurde nur hie und da vorgenommen und nur in vereinzelt Fällen (Faber, Gerdes) wurde eine hämatologische Untersuchung der anscheinend gesunden Familienmitglieder vorgenommen. Man kann sicher von dem Standpunkt ausgehen, daß ein großer Teil der Angaben zumeist wohl nach der Richtung unrichtig ist, daß leichte Fälle übersehen wurden; dann aber auch in der Richtung, daß andere Krankheiten in dieselbe Klasse eingereiht worden sind.

Es liegt jedoch eine Reihe brauchbarer Beobachtungen über das familiäre resp. hereditäre Auftreten der Krankheit vor. In der Regel handelt es sich um mehrere Geschwister aus einer Ehe, und nur selten erstreckt sich die Beobachtung über mehr als eine oder zwei Generationen. Doch haben Parkes-Weber und Dorner sowie Guizetti Fälle mitgeteilt, in denen die Krankheit direkt durch 4 Generationen vererbt worden sein dürfte.

Um eine möglichst sichere Grundlage für die Untersuchung der Erbllichkeit der Krankheit zu schaffen, habe ich getrachtet, in meinen Fällen ein möglichst verlässliches Material mir zu beschaffen. Die Schwierigkeiten waren jedoch hierbei groß. Die Unsicherheit der Geschlechtsüberlieferung und anderer persönlicher Mitteilungen wurde bereits erwähnt. Ich habe mich so weit als möglich mit den Ärzten in Verbindung gesetzt, welche die verschiedenen Mitglieder der Familie behandelt haben, habe versucht, mir alte Krankenhausjournale, Todesatteste u. a. zu beschaffen, konnte jedoch auf diesem Wege nicht allzuweit gelangen, und habe es daher unterlassen, die Stammbäume noch weiter oder noch mehr seitwärts zu führen, als ich noch auf einer festen Grundlage bauen konnte. Ich habe mich bestrebt, soviel Mitglieder der Familien als möglich zu untersuchen, eine etwas schwierige Aufgabe, teils aus geographischen Gründen, teils weil es nicht immer möglich war, die Zustimmung zur Vornahme einer Untersuchung zu erlangen, namentlich der anscheinend gesunden Mitglieder des Geschlechtes, weil diese ja, wie es doch leicht verständlich ist, oft erklärten, sie seien gesund und benötigten keinerlei Untersuchung. Es betraf namentlich die hämatologischen Untersuchungen (Venenpunktion usw.), die oft notwendig sein werden zu entscheiden, ob das Individuum unter die Kranken oder Gesunden einzureihen sei. Inzwischen wird jedoch in sicheren Fällen deutlichem Ikterus, Anämie usw. auf der einen Seite, einem rotwangigen, blühenden Aussehen auf der anderen Seite wohl eine hämatologische Untersuchung überflüssig sein und in zweifelhaften Fällen werden einige Tropfen Blut vom Ohrfläppchen genügen, um mit recht großer Sicherheit Gesunde und Kranke von einander zu scheiden. Hat man einige Tropfen Blut zur Verfügung, kann man die Vitalfärbung, Mikrometrie und eine orientierende Resistenzprobe vornehmen, da man bei letzterer Untersuchung nur eines Beweises bedarf, ob das Symptom der herabgesetzten Resistenz vorhanden ist oder nicht, was man leicht schon erreichen kann, wenn man einen Tropfen Blut in ein Reagenzglas tropfen läßt, in welchem sich  $2\text{ cm}^3$  einer 0,48 % NaCl-Lösung befinden. Sind keine oder eine nur geringe An-

zahl vitalfarbiger roter Blutzellen vorhanden, normaler Durchschnittsdurchmesser und keine Hämolyse im Probegläschen nachzuweisen, dann ist es wohl gestattet, die Diagnose auszuschließen, namentlich wenn auch der Hämoglobinwert normal und Urobilinurie nicht vorhanden ist.

Auf den Tafeln Va, Vb und Vc findet man die Resultate meiner Untersuchungen. Diese Resultate sind leider etwas mager, da es unmöglich war, aus den Angaben, die man über die entfernteren Mitglieder der Familie erhalten konnte, bestimmte Schlüsse zu ziehen, inwieferne sie krank waren oder nicht. Es sind 7 Familien, die keine nachweisbare innere Verbindung mit einander besitzen.

Bevor wir jedoch zu einer näheren Analyse dieser oder anderer Stammtafeln übergehen, will ich in kurzer und äußerst schematischer Übersicht die Prinzipien der Erblichkeitslehre, die bei der vorliegenden Frage vorwiegend zur Anwendung gelangen, besprechen. Derjenige, welcher die Verhältnisse näher studieren will, sei auf die Quellen hingewiesen, aus denen ich geschöpft habe, hauptsächlich Johannsen, Elemente der exakten Erblichkeitslehre (Jena 1909), und Johannsen, Die Erblichkeit in experimenteller und historischer Beleuchtung (Kopenhagen 1918) sowie zum Teile Plate, Vererbungslehre (Leipzig 1913).

Die in Folgendem gegebene Übersicht nimmt besondere Rücksicht auf den Menschen und die erblichen Krankheiten bei demselben.

Das Erbe — im strengsten biologischen Sinne des Wortes — ist an die Geschlechtszellen gebunden. Die erblichen Eigenschaften — kranke oder gesunde — erscheinen repräsentiert in den Geschlechtszellen durch besondere Anlagen, welche die Entwicklung dieser Eigenschaften bedingen. Diese Anlagen knüpfen sich an die Kromosome der Kerne der Geschlechtszellen.

Die fertigen Geschlechtszellen, Samen- und Eizelle, oder — wie sie auch genannt werden — die Gameten, sind entstanden durch eine Reihe der Teilungen der Mutterzellen der Geschlechtszellen. Die letzte dieser Teilungen, die Reduktionsteilung, bildet einen Prozeß, durch welchen jede der fertigen Geschlechtszellen nur die halbe Anzahl der für die Art normalen Kromosome erhält. Das Individuum entsteht durch die Vereinigung der männlichen und weiblichen Geschlechtszelle zu einer Zygote. Hierbei erhält das Individuum Anlagen beider Eltern. Sind diese Anlage rücksichtlich einer einzelnen Eigenschaft kranker oder gesunder Natur gleichartig, dann sagt man, das Individuum sei hinsichtlich der betreffenden Eigenschaft homozygot angelegt (aa), sind sie ungleichartig, dann ist das Individuum hinsichtlich dieser Eigenschaft heterozygot (ab). Das Individuum trägt demnach immer eine doppelte, gleichartige oder ungleichartige, Anlage hinsichtlich einer bestimmten Eigenschaft in sich. Diese doppelte Anlage findet man in allen Zellen des Organismus, demnach auch in den Mutterzellen der Geschlechtszellen vor deren Reduktionsteilung. Bei der Reduktionsteilung wird diese doppelte Anlage derart gespalten, daß jede fertige Geschlechtszelle entweder die eine oder die andere Anlage erhält. Das befruchtete Ei wird dann wieder eine doppelte Anlage erhalten, da ja zwei einzelne Anlagen von je einem Gameten sich vereinen. Das ist die Hauptsache beim Spaltungsgesetze (Mendel), das auch folgendermaßen ausgedrückt werden kann: „die im Individuum vereinigte gleichartige oder antagonistische Anlage wird bei der Bildung der Geschlechtszellen derart geschieden, daß jede Ei- bzw. Samenzelle entweder die eine oder die andere der beiden Anlagen zugeteilt erhält“ (Johannsen).

Bei der Paarung beider Individuen, die beide gleichartig homozygot rücksichtlich einer bestimmten Eigenschaft sind (aa und aa) entstehen bei der Vereinigung der einzelnen einartig angelegten Geschlechtszellen a und a nur Homozygoten (aa). Bei der Paarung zweier ungleichartiger Homozygoten (aa und bb) kommen nur Heterozygoten zustande (ab und ab); bei der Paarung zweier heterozygoten (ab



und ab) kommt es zu Homozygoten aa und bb, wenn die gleichartigen Anlagen einander treffen und zu Heterozygoten (ab), wenn die ungleichartigen Anlagen einander treffen.

Bei den Homozygoten aa kommt die betreffende Eigenschaft — vorausgesetzt, daß sie nicht durch andere Faktoren gehemmt wird — zur Entwicklung, da die Anlage in doppelter Dosis vorhanden ist; bei Homozygoten (bb) geschieht dies nicht. Bei den Heterozygoten verhält es sich anders. Sie tragen eine doppelte, aber ungleichartige Anlage, die eine Anlage (a) will die Eigenschaft zur Entwicklung bringen, die andere (b) dagegen nicht, kann sogar ein Hindernis bilden. Nur sehr selten kommt es da zu einer Zwischenform, in der Regel entwickelt sich die eine oder andere Anlage, man nennt diese Anlage dann dominierend im Gegensatz zu der anderen, die rezessiv (weichend) genannt wird. Aus dieser Ursache kann man in der Regel bei erblichen Krankheiten sowie bei anderen erblichen Eigenschaften zwischen zwei Haupttypen der Erwerbung der Krankheit unterscheiden, so wie dies in beiliegendem Schema (Tafel IV, Fig. 1 und 2) wiedergegeben ist, in welchen die Erblichkeitstypen für eine dominierende, resp. rezessive Eigenschaft dargestellt werden.

Aus diesem Schema geht hervor, daß eine Krankheit, welche als dominierende Eigenschaft auftritt, folgende Charaktere aufweist: Sie wird direkt vom Kranken auf den Kranken vererbt, kann von Gesunden nicht vererbt werden, da diese die betreffende Anlage nicht in sich versteckt tragen. In denjenigen Zweigen, in denen die Eigenschaft einmal verschwunden ist, taucht sie nicht wieder auf. Werden Eigenschaften rezessiver Natur vererbt, ist dies schon schlimmer. Man ist nicht imstande zu sehen, wie dies bei der dominierenden Eigenschaft der Fall ist, ob das Individuum von der Krankheit befreit sei oder nicht. Heterozygote erscheinen gesund, tragen aber in sich die Anlage zur Krankheit in einfacher Dosis. Bei Paarung mit einem anderen Individuum, das gleichfalls die Anlage versteckt enthält, kann die Krankheit plötzlich bei einigen Kindern auftreten. Ein Geschlecht, das eine rezessive Krankheit in sich trägt, ist nie sicher, denn man kann es dem einzelnen Individuum nicht ansehen, ob es vollkommen frei ist oder die Anlage verborgen in sich trägt.

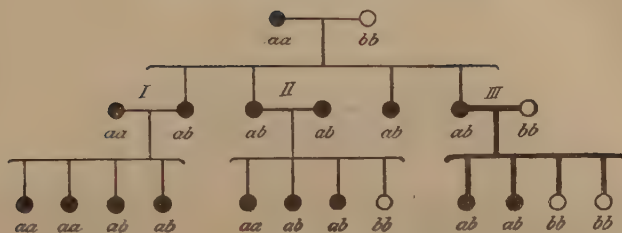
Das sind die einfachsten Verhältnisse; kompliziertere Verhältnisse wie geschlecht-gebundenes Erbe, wechselnde Dominans, verschiedene Dominans bei beiden Geschlechtern usw. sollen hier nicht zur Sprache kommen. Auch nicht das Verhältnis, daß die Entwicklung einer Eigenschaft an die gleichzeitige Anwesenheit mehrerer verschiedener Anlagen gebunden sein kann oder durch den Einfluß anderer Faktoren gehemmt wird (korrespondierende Eigenschaften). Die oben geschilderten mehr einfachen Verhältnisse scheinen zu genügen, um die Erblichkeitsverhältnisse der Krankheit, die wir untersuchen, auch zu erklären.

Nur einiges muß noch hervorgehoben werden. Ererbte Eigenschaften müssen nicht angeboren sein. Die Anlage ist vorhanden, kann jedoch erst später zur Entwicklung kommen. Angeborene Eigenschaften müssen dagegen nicht auf Erbe beruhen oder erblich sein, da sie durch die Entwicklung verschiedener innerer Verhältnisse während des intrauterinen Lebens bedingt sein können. Weiter soll präzisiert werden, daß erworbene Eigenschaften nicht vererbt werden, denn sie können die in den Geschlechtszellen des Individuums niedergelegte Anlage nicht beeinflussen.

Neue erbliche Eigenschaften entstehen nach der allgemein herrschenden Anschauung nicht gradweise, sondern plötzlich, stoßweise, mittels dessen, was man Mutation nennt. Die Eigenschaft ist eines schönen Tages bei einem Individuum vorhanden und auch sofort erblich. Die Erblichkeitslehre erklärt dieses Individuum derart, daß diese Eigenschaft durch die Veränderung im Gepräge der Anlage der Geschlechtszellen entsteht. (Unter dem Gepräge der Anlage versteht man die „Grundlage“ der Geschlechtszellen, welche die Entwicklungsmöglichkeiten bedingt.) Die meisten Forscher betrachten die Mutation als durch Verlust gewisser Elemente der Anlage (Verlustmutation) entstanden.

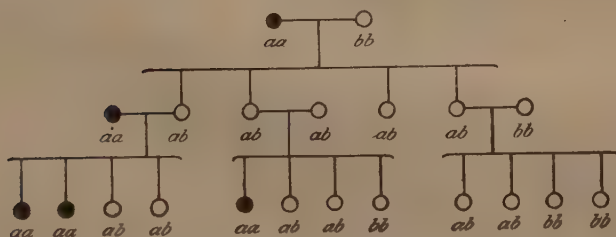
## Tafel IV.

Fig. 1.



Schema der Erbllichkeit einer dominierenden Eigenschaft. Zu oberst die Eltern, von denen wir ausgehen. Der eine hat den dominierenden Faktor in doppelter Dosis ( $aa$ ), der andere ist vollkommen frei ( $bb$ ). In der zweiten Reihe sind vier Kinder markiert. Alle haben den dominierenden Faktor in einfacher Dosis ( $ab$ ), sie sind heterozygote, aber da die Eigenschaft dominierend ist ( $a$  stärker als  $b$ ), sind sie als Kranke anzusehen. In I, II und III sind die Nachkommen dieser verzeichnet, je nachdem wie sie sich verheiraten mit homozygot krank ( $aa$ ) oder heterozygot krank ( $ab$ ), oder wie dies wohl am häufigsten der Fall ist, mit homozygot gesund ( $bb$ ). (Nach Johannsen leicht modifiziert.)

Fig. 2.



Schema der Erbllichkeit einer rezessiven Eigenschaft. Die Heterozygoten ( $ab$ ) treten hier als gesund hervor, tragen aber die Anlagen ( $a$ ) in sich verborgen und sind imstande sie weiterzuführen. (Nach Johannsen leicht modifiziert.)

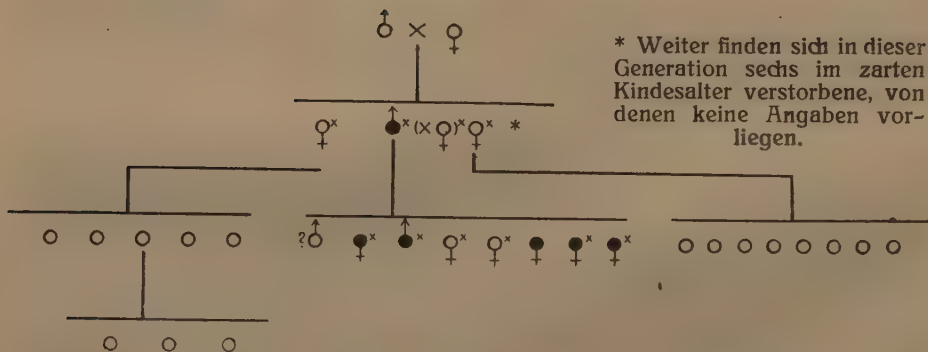
- bezeichnet, daß die Eigenschaft zur Entwicklung gelangt,
- daß dies nicht der Fall ist.

**Tafel Va.**

Fig. . Familie S., Frederihssund.



Fig. 2. Familie R., Fredericia.



**\* Weiter finden sich in dieser Generation sechs im zarten Kindesalter verstorbene, von denen keine Angaben vorliegen.**

- krank
- gesund
- ? vielleicht krank
- X verheiratet mit
- x von mir untersucht





## Tafel Vc.

Fig. 5. Familie Ha., Skodsborg.

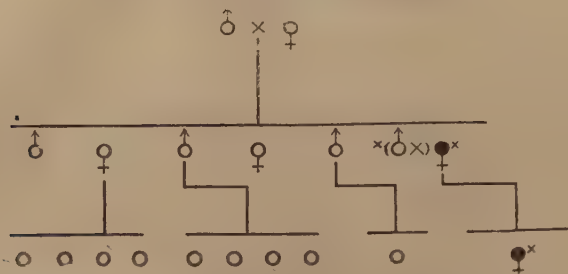


Fig. 6. Familie Hy., Kopenhagen.

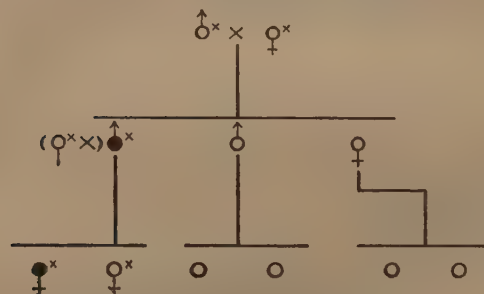
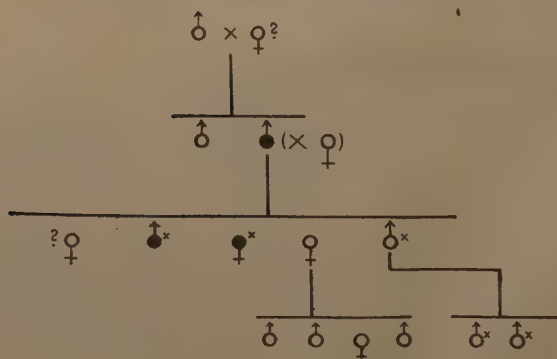


Fig. 7. Familie T., Aarhus.



Wenn wir nun uns wieder dem chronischen hereditären hämolytischen Ikterus zuwenden, finden wir, daß man sich immer damit begnügt hat festzustellen, daß die Krankheit „erblich“ oder „familiär“ war. Der Einzige, der versucht hat nachzuforschen, ob eine Gesetzmäßigkeit in ihrem familiären Auftreten bestünde, war der Erblichkeitsforscher Plate, welcher, sich auf die von Hutchison und Panton mitgeteilten Stammbäume einer Familie stützend, in welcher in 3 Generationen 5 Fälle der Krankheit vorgekommen sind, die Vermutung aussprach, daß die Krankheit als dominierende Eigenschaft sich vererbe.

Bei Betrachtung meiner Fälle sieht man, daß auch diese dafür sprechen. Sie entsprechen dem Hauptkriterium, daß die Krankheit immer direkt vom Kranken auf einen Kranken vererbt wird und daß gesunde Individuen immer gesunde Kinder bekommen haben. Eine Angabe der Zahl der Kranken und Gesunden innerhalb der verschiedenen Ehen gibt dieser Annahme eine neuerliche Stütze. Da die Krankheit doch selten ist, dürfte in der Praxis ein krankes Individuum nie einer Ehe, in welcher beide Teile krank sind, entspringen, sondern einer Ehe zwischen Gesunden und Kranken. Die kranken Individuen sind daher als heterozygot anzusehen. Die Weiterverpflanzung der Krankheit geschieht daher, vorausgesetzt daß sie gesunde Homozygoten heiraten, nach der Formel  $ab \times bb$ :  $ab$ ,  $ab$ ,  $bb$ ,  $bb$ , d. h. ebenso viele Möglichkeiten für  $ab$  wie für  $bb$ , so wie dies in dem hervorgehobenen Teile des Schemas I dargestellt ist. Ist die Krankheit eine dominierende Eigenschaft, werden demnach durchschnittlich 50 % kranke und 50 % gesunde Kinder geboren sein. Wollen wir demnach eine zahlenmäßige Bekräftigung dafür suchen, daß der chronische hereditäre hämolytische Ikterus als dominierende Eigenschaft geerbt wird, kann dies nun derart geschehen, daß wir sehen, ob die Kinder der kranken Ehen zur Hälfte krank, zur Hälfte gesund sind. Da Zufälligkeiten in den einzelnen Ehen eine Rolle spielen, erhält man ein klareres Bild, wenn man alle Kranken und Gesunden in den verschiedenen Ehen zusammenrechnet. Wir erhalten dann, wenn man die kranken Ehen zusammenrechnet, 19 kranke, 13 gesunde und 4 zweifelhafte Kinder, ein Verhältnis demnach, das, so gut als man es mit Rücksicht auf die Kleinheit des Materials verlangen kann, die Regel zu bekräftigen vermag: die Hälfte krank, die Hälfte gesund.

Überblicken wir die Beobachtungen der früher genannten Autoren, zeigt es sich, daß sie in dieser Hinsicht, so weit aus den oft spärlichen Angaben ein Urteil möglich ist, mit den meinigen übereinstimmen. Bisweilen ist dies wohl nicht der Fall, aber dann können die betreffenden Angaben selbst der schwächsten Kritik nicht widerstehen. Dies betrifft z. B. eine Angabe von Poynton, daß in einer Ehe mit kranken Kindern sowohl die Mutter als auch die Großmutter väterlicherseits von der Krankheit ergriffen gewesen wären sollen. Die Richtigkeit der letzteren Angabe ist aber zu bezweifeln, da sie nur auf ganz unkontrollierbaren Familienvermutungen beruht. Dasselbe gilt auch von einem Teil französischer Angaben, wo außerhalb der gleichfalls aufsteigenden Geschlechtsreihe Fälle von „Diathèse



biliaire“ vorkommen. Eine Beobachtung von Bénech und Sabrazès, welche immer wiederkehrt, gehört sicher zu derselben Kategorie. Es wird die Krankengeschichte eines Patienten erzählt, von dem es heißt, daß seine Amme und deren 2 Söhne ebenfalls einen „teint cholémique“ aufwiesen. Eine nähere Untersuchung derselben liegt nicht vor, und doch wird der Fall wiederholt zitiert, um zu zeigen, daß die Krankheit auch durch die Milch übertragen werden kann. Eine zahlenmäßige Abrechnung der Gesunden und Kranken in den Mitteilungen Anderer habe ich nicht versucht, da sich das Material hierzu nicht eignet.

Es besteht die überwiegende Wahrscheinlichkeit dafür, daß sich die Krankheit in gleicher Weise vererbt wie zahlreiche andere Krankheiten nach den Gesetzen der Vererbung dominierender Eigenschaften, und daß sie daher als echte erbliche Krankheit bezeichnet werden muß. In der von Plate verwendeten Stammtafel findet man weniger Fälle als dem Gesetze entsprechen würde, was ihn zur Annahme veranlaßte, daß gewisse Konditionalfaktoren vorhanden sein müssen, welche es bedingen, daß die krankhafte Anlage zur Entwicklung kommt. Es machen sich solche Zufälligkeiten in dem kleinen Material geltend. Meine Fälle ergeben dieses Resultat nicht, eher das entgegengesetzte: es sind mehr Kranke als der Hälfte entsprechen würde. In der Regel wird man bei Untersuchungen dieser Art weniger Fälle erhalten, als man nach dem Gesetze erwarten würde, teils weil leichte Fälle übersehen werden und teils deshalb, weil bei vielen erblichen Krankheiten der Umstand sich geltend macht, daß die Krankheit erst später zur Entwicklung kommt (eine erbliche Krankheit muß ja nicht angeboren sein), so daß einige Individuen, die als gesund verzeichnet sind, in Wirklichkeit als krank rubriziert werden könnten, weil sie zu einer Zeit untersucht wurden, da die Krankheit noch nicht zur Entwicklung gelangt ist. Beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus spielt dieser Umstand kaum eine Rolle, weil die Krankheit (s. Kap. XII) angeboren zu sein scheint und jedenfalls sehr bald in Erscheinung tritt.

Die charakteristischen Eigenschaften einer rezessiven Eigenschaft scheinen auf die Krankheit nicht zu passen. An das Geschlecht gebundene Erbe spielt ebenfalls keine Rolle. Es sei bemerkt, daß Tileston und Griffin bei Durchsicht der Literatur 55 Männer und 45 Weiber fanden.

Die praktischen Resultate dieser Betrachtung der Krankheit sind derart, daß, wenn die Voraussetzungen richtig sind, man imstande ist, mit recht großer Wahrscheinlichkeit das Auftreten der Krankheit vorauszusagen, da die Krankheit von einem Individuum durchschnittlich auf die Hälfte der Kinder vererbt wird — mit den zufälligen Abweichungen, die auf eine zu geringe Kinderzahl zurückzuführen sind, — und daß diese Vererbung nach demselben Gesetze von den Kindern weiter geschieht, hingegen die zweite Hälfte ganz frei bleibt und auch keine verborgene Anlage in sich trägt, so daß die Kinder dieser Kinder ebenfalls frei bleiben („einmal frei, immer frei“).

Wie entsteht nun die Krankheit innerhalb einer Familie? Man kann sie nicht zurückverfolgen durch eine Reihe von Generationen. Die Krankheit ist eines schönen Tages bei einem Individuum des Geschlechtes vorhanden und wird von diesem weiter vererbt. Eine hübsche und sichere

Beobachtung hierüber findet man in meiner Familie 6 (Familie Hy). Beide Eltern sind gesund und es waren bei ihnen nie Symptome der Krankheit vorhanden. Der Vater ist Arzt, so daß gute anamnestische Aufklärungen vorliegen. Eine hämatologische Untersuchung bestätigt, daß sie gesund sind. Ein Sohn zeigt kurz nach der Geburt Symptome der Krankheit und von ihm wird sie dann weiter vererbt. Hier ist die Krankheit scheinbar plötzlich entstanden, „aus sich selbst“ als eine erbliche Eigenschaft, wie dies bei dem Auftreten anderer Eigenschaften und Krankheiten sich ereignet. Vorausgesetzt, daß die Krankheit auf einer Änderung eines einzelnen Faktors im Anlagegepräge beruht (s. hierüber unten im Kapitel über die Ätiologie), und vorausgesetzt, es sei richtig, daß die Krankheit geerbt wird als dominierende Eigenschaft, müssen wir annehmen, daß der Patient den Mutanten selbst repräsentiert.

Im allgemeinen ist es nun derart, daß Mutationen in der einen der beiden Geschlechtszellen, von denen das Individuum abstammt, vor sich gehen, woraus man folgern darf, daß das neu entstandene kranke Individuum heterozygot ist. Es kann aber auch homozygot sein, wenn die Mutation im befruchteten Ei vor sich gegangen ist. Beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus scheint der Mutant, nach den vorläufigen Erfahrungen zu urteilen, heterozygot zu sein, da die Kinder innerhalb der ersten Fälle im entgegengesetzten Falle alle krank sein müßten. Dieses scheint jedoch nicht der Fall zu sein (s. Fam. Hy). Unter allen Umständen werden jedoch die Nachkommen stets heterozygote sein, da sie in der Praxis immer einer Ehe zwischen Gesunden und Kranken abstammen werden. Die Ausrottung und Bestand der Krankheit in einer Familie ist davon abhängig, wie weit sich die Fortpflanzung der kranken Individuen erstreckt. Da die Krankheit doch eine gewisse Invalidität im Gefolge hat, von der man wohl annehmen kann, daß sie die Ehemöglichkeit der kranken Individuen schädigt, so liegt hierin auch die Möglichkeit für ein Aussterben in der Familie. Dies in Verbindung mit anderen Faktoren bildet dann die wahrscheinliche Ursache, daß die Stammbäume recht kurz sind. Es muß noch bemerkt werden, daß der Umstand, daß die Krankheit (s. Kap. XIII) durch die Splenektomie klinisch vollkommen geheilt wird, die operierten Individuen nicht davor schützt, daß ihre eventuellen Nachkommen von derselben verschont bleiben. Die Erblichkeit der Krankheit bleibt von der Behandlung unbeeinflusst, da sie ja die in den Geschlechtszellen verankerte Anlage nicht beeinflußt.

Das Verhältnis zwischen den hereditären und isolierten (s. später) Fällen wird durch obenstehendes beleuchtet. An anderer Stelle wird beschrieben, daß die isolierten Fälle klinisch den hereditären ganz gleich sind. Es liegt kaum Grund vor, sie anders aufzufassen als durch Mutation neu entstandene Fälle, von denen die Krankheit in gleicher Weise wie in dem angegebenen Falle (Fam. Hy) weiter vererbt wird. (S. übrigens näheres im Kapitel über die isolierten Fälle.)

In einem späteren Abschnitte ist davon die Rede, daß die als „erworbener“ hämolytischer Ikterus beschriebenen Fälle ätiologisch ungleichartige Zustände umfassen, die durch eine gemeinsame Symptomatologie verknüpft sind. Diese Fälle scheinen exogen bedingt zu sein und beruhen nicht auf

einer germinativen Anlage. Vorausgesetzt, daß dies richtig ist und daß die Fälle demnach wirklich erworben sind, sind sie nicht erblich, denn erworbene Eigenschaften werden nicht vererbt. Es liegt auch keine Beobachtung dieser Art vor. Unter meinen Fällen glaube ich die Beob. 32, 33 und 34 als erworben anzusehen, und von keinem derselben wurde die Krankheit weitervererbt, trotzdem hier eine reiche Kinderschar vorliegt.

Alles in Allem ist der Stand der Sache derart, daß zur Bestimmung der Erblchkeitsverhältnisse beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus vorläufig nur kurze Bruchstücke von Stammbäumen vorliegen, und es die Sache künftiger Arbeit sein wird, die Frage zu vervollständigen. Er ist klar, daß man mit einem verhältnismäßig so spärlichen Material nur mit einem gewissen Vorbehalte sich über den Erblchkeitstypus der Krankheit aussprechen kann. Man ist jedoch berechtigt festzustellen, daß in dem bis jetzt vorliegenden Materiale alle Umstände dafür sprechen, daß die Krankheit als eine dominierende Eigenschaft vererbt wird, während nichts dagegen spricht.

**Resumé:** 1. Die Krankheit scheint als eine dominierende Eigenschaft in gleicher Weise vererbt zu werden wie verschiedene andere echte vererbliche Krankheiten.

2. Vorausgesetzt, daß dies richtig ist, wird die Krankheit durchschnittlich — mit den zufälligen, auf geringer Kinderzahl beruhenden Variationen — bei der Hälfte der Kinder des Patienten sich wieder finden, die andere Hälfte bleibt frei und keine ihrer Nachkommen bekommt die Krankheit.

## Kapitel XII.

### Verlauf und Prognose.

Beginn der Krankheit. Leichte und schwere Fälle. Exazerbationen und Remissionen. „Krisen“.

#### Beginn der Krankheit.

Die Krankheit scheint schon bei der Geburt vorhanden zu sein. Dafür spricht u. a., daß die Kinder, welche sich später als krank erweisen, fast immer einer auffallend starken Ikterus neonatorum haben. So gab die Mutter von Kindern in einer meiner Familien (die Fredericiafamilie) an, daß alle später krank gewordenen Kinder bei der Geburt stark gelb waren, die anderen dagegen nicht. Es ist wohl glaublich, daß die betreffenden Kinder schon bei der Geburt krank waren, und daß deren vermehrte Gallenfarbstoffproduktion die Ursache der besonderen Tiefe des Ikterus neonatorum gebildet hat. (Ohne der Pathogenese des Ikterus neonatorum im allgemeinen vorzugreifen, stelle ich mir vor, daß bei gleichen Umständen diejenigen Kinder, bei denen die Gallenfarbstoffbildung von vornherein vermehrt ist, dem Ikterus neonatorum viel mehr und in stärkerem Grade ausgesetzt sind.) Weiter ist die Krankheit in einer Reihe von Fällen mit Sicherheit schon während der ersten Lebensjahre nachgewiesen worden



(Benjamin und Sluka, Isaac, mein Fall 17) oder im zweiten und dritten, in der Regel jedoch wird die Krankheit erst später, oft rein zufällig erkannt, wenn ein oder das andere Symptom, Ikterus, Anämie oder die subjektiven Beschwerden die Aufmerksamkeit auf sich lenken. Oft wird die Krankheit erst gelegentlich einer Verschlimmerung der einen oder der anderen Art entdeckt, und es ist dann natürlich, wenn die Patienten oder die Angehörigen den Beginn der Krankheit von da ab datieren. Ein Teil der Patienten, darunter auch verschiedene der meinigen, haben sich ihr Leben lang für gesund gehalten und erst eine ärztliche Untersuchung, die vorgenommen wurde, weil andere Mitglieder erkrankt waren, förderte auch bei ihnen die Krankheit zutage. Es ist daher unmöglich, mit Sicherheit zu entscheiden, ob die Krankheit immer angeboren ist, oder ob sie in einzelnen Fällen erst später zum Ausdruck kommt. Beobachtungen der Art, daß Individuen bei einer früheren Untersuchung als gesund und erst später für krank befunden worden sind, liegen nicht vor, so daß mit Sicherheit kein Fall konstatiert ist, bei welchem die Symptome erst nach der Geburt zum Ausbruch gekommen sind. Ich habe die Anschauung, daß die Krankheit angeboren ist, eine Anschauung, die sich auch bei anderen darin ausdrückt, daß das Adjektivum kongenital in der Regel dem Namen der Krankheit beigelegt wird, selbst wenn dies oft anders zu sein scheint, weil die leichteren Fälle sich häufig erst viel später offenbaren.

#### Leichte und schwere Fälle.

Schon aus der Besprechung der einzelnen Symptome geht hervor, daß diese in verschiedenem Grade ausgesprochen sein können. Man findet auch bei den verschiedenen Individuen alle Übergänge zwischen den schwach und stark Angegriffenen. Bei den ersteren, den leicht Angegriffenen, sind alle Symptome so wenig ausgesprochen, daß die Patienten sich für gesund halten, in ihrem beruflichen Leben sich nicht beschwert fühlen, selbst wenn dies häufig daran liegt, daß sie von Kindesjahren an auf ein etwas niedriges Gefühl der Vollgesundheit eingestellt sind und sich daran gewöhnt haben. Sie sind auch für eine oberflächliche Beobachtung nicht ausgesprochen anämisch oder ikterisch („formes frustes“, Armand Dëlille und Feuillé). Am anderen Ende stehen Patienten, die stärker anämisch sind und daher auch mehr in ihrer Leistungsfähigkeit gehemmt werden. Sie klagen über Müdigkeit, Schwäche. Sie sind ohne Initiative, werden von Herzklopfen und Kurzatmigkeit geplagt usw. Der Ikterus ist auch stärker, und ein Teil der Müdigkeit und Mattigkeit ist vielleicht auf dessen Rechnung zurückzuführen. Müdigkeit und Mattigkeit sind die Hauptbeschwerden. Hierzu kommt, daß ein Teil der Patienten über Schmerzen klagen, teils im Anschlusse an schlechte Perioden oder „Krisen“ mit Schmerzen im Milzregion, teils verursacht durch komplizierte Gallensteinanfalle (siehe Kap. X), so daß sie als Invaliden anzusehen sind.

Die Lebensdauer der Patienten wird jedoch in merklichem Grade von der Krankheit nicht beeinflußt. Manche haben ein hohes Alter erreicht

(bis 83 Jahre, Eppinger), und die Todesursache waren, soweit ich darüber etwas verzeichnet gefunden habe, interkurrente Krankheiten.

Einige Autoren geben an, daß die Krankheit bei Kindern heftiger aufzutreten pflegt als bei den Eltern und derart im Verlaufe der Generationen verschlimmert wird, analog mit dem Verhalten gewisser anderer erblicher Krankheiten, bei denen die jüngeren Generationen von der Krankheit im früheren Alter und ernsterer Form befallen werden. Benjamin und Sluka, Graf u. a. meinen, etwas ähnliches beobachtet zu haben, aber andere, z. B. Guizetti, haben das entgegengesetzte Verhältnis gesehen, und gehe ich mein eigenes Material durch, dann komme ich zu der Ansicht, daß dieses weder die eine noch die andere dieser Anschauungen stütze. Doch läßt sich diese Frage auf Grund der Kleinheit des Materials nicht entscheiden.

Die Prognose der Krankheit quoad vitam ist demnach gut. Es ist eine lebenslängliche Krankheit ohne Tendenz zur Spontanheilung, in der Regel jedoch von derart gutartigem Charakter, daß die klassischen Worte von Chauffard, die er auf die von der Krankheit befallenen Individuen in Anwendung brachte, sie seien „plus des icteriques que des malades“ für die größte Zahl derselben Geltung hat. Wie die Prognose durch die Splenektomie sich gestaltet, wird noch berichtet werden.

#### Exazerbationen und Remissionen. „Krisen“.

Bei einer Zahl der Kranken ist der Zustand recht stationär, bei anderen dagegen mehr oder weniger schwankend. Exazerbationen wechseln ab mit Remissionen, und die Verschlimmerungen können einen mehr protrahierten oder akuten Charakter haben, können schwach oder stark sein. Am häufigsten sind es langwierige Perioden, während welcher die Patienten über Müdigkeit und Mattigkeit sowie über etwas spannende, in der Milz- oder Lebergegend lokalisierte Schmerzen klagen. Anämie als auch der Milztumor treten während dieser Periode mehr hervor.

Zeitweise setzen die Verschlimmerungen plötzlich ein, und die Exazerbationen der Symptome sind mehr ausgesprochen, und diese scheinen die Übergänge zu den höchst eigentümlichen akuten und schweren Verschlimmerungen des Zustandes zu bilden, welche ursprünglich die Franzosen unter dem Namen „crises de déglobulisation“ oder „crises haemolytiques“ beschrieben haben.

Man muß sich demnach, so wie dies an anderer Stelle erwähnt worden ist, die Natur der Krankheit so vorstellen, daß ununterbrochen und ständig eine größere Menge Blutkörperchen im Organismus, hauptsächlich in der Milz, zugrunde geht und daß das hyperfunktionierende Knochenmark diesen Verlust zu ersetzen bemüht ist. Der Zerfall verläuft im allgemeinen recht gleichmäßig oder ein wenig in der Stärke auf- und abschwankend, aber unter gewissen Verhältnissen tritt in Form akuter Attacken plötzliche und bedeutende Exazerbation dieses Prozesses ein.

Solche Attacken — Krisen — wurden zuerst bei „erworbenen“ Fällen der Krankheit beschrieben, da sie hier ein mehr hervorstechendes Glied in der Symptomatologie bilden, können aber ebenso auch in ausgesprochenem Grade bei hereditären Fällen vorkommen. Bei Götzky und Isaac, Kahn, Schlecht u. a. findet man Beobachtungen dieser Art. Die Krisen gestalten sich folgendermaßen: Im Laufe einiger Tage nehmen alle Symptome gewaltig zu. Die Hämoglobinwerte und die Anzahl der roten Blutzellen sinken stark, so bei Kahn von 80 % auf 20 %. Gleichzeitig nimmt der Ikterus zu, der Urin wird dunkler<sup>1)</sup>, während die Faeces zu gleicher Zeit stark gefärbt sind. Die Milz wächst zu- sehends, die Patienten klagen über Schmerzen und Spannungen in der Milzgegend, zuweilen tritt Erbrechen ein. In typischen Fällen dauert dies einige Tage, es tritt wieder eine allmähliche Besserung mit Zeichen kräftiger Blutregeneration ein, die Hämoglobinwerte steigen, der Ikterus verliert sich und der Milztumor geht zurück. Es ist ersichtlich, daß durch den einen oder anderen Umstand die Hämolyse in der Milz anfallsweise gesteigert worden ist.

So akute und typische Krisen sind jedoch selten. Ich habe sie bei meinen Patienten nicht beobachtet, selbst wenn sich in der Anamnese bei einzelnen unter diesen Fälle finden, die vielleicht nach dieser Richtung ge- deutet werden könnten.

Es scheint, daß eine Reihe verschiedener Momente den Zustand beein- flussen und die oben erwähnten Verschlimmerungen herbeiführen könnten. Das, was mir am meisten aufgefallen ist, waren die Einflüsse der psychischen Momente bei den meisten meiner Patienten. Trauer, Zorn und namentlich Ärgernisse haben fast immer den Zustand in augenfälligem Grade verschlimmert (siehe z. B. Beob. 2, bei welcher eheliche Szenen konstant zu Schmerzen, stärkerem Ikterus, vergrößertem Milztumor geführt haben). Die Patienten ärgern sich tatsächlich gelb. Der alte Begriff Ikterus ex emotione erhält hier neuerlich seine Bestätigung. Auch körperliche Über- anstrengung und Müdigkeit verschlimmert den Zustand. Weiter hier und da Gravidität (Parkes-Weber und Dorner, Schlecht, Lindbom) und Kälte (Parkes-Weber und Dorner, Lindbom), weshalb sich die Kranken oft im Sommer besser fühlen. Plötzliche Kälte- einwirkung — z. B. ein kaltes Bad — scheint dagegen, wie ich mich selbst davon überzeugt habe, keinen Einfluß auf den Zustand zu be- sitzen, was von gewissem Interesse ist, wenn man sich an die Verhält- nisse bei einem ähnlichen Zustande mit vermehrter Hämolyse erinnert, nämlich die paroxysmale Kältehämoglobinurie. Verschlimmerungen können auch im Anschluß an verschiedene Infektionen ein- treten. Die Patienten geben oft selbst Verkühlungen als Ursachen der

<sup>1)</sup> Einige Verfasser gebrauchen, wenn die dunklere Farbe des Urins auf Urobilin und nicht Bilirubin geschoben werden kann, den Ausdruck „acholurische Krisen“ für die hämolytischen Krisen im Gegensatz zu „cholurischen“ Krisen, unter welchen die bei Gallensteinkomplikationen usw. hervorgerufenen Anfälle mit Symptomen des Retentionsikterus mit Bilirubinurie verstanden werden.



schlechten Perioden an. Caussade und Cade erzählen von Verschlimmerungen im Anschluß an Scarlatina.

Die akuten und schweren Verschlimmerungen, die eigentlichen hämolytischen „Krisen sind möglicherweise auf solche Infektionen, vielleicht in Verbindung mit anderen Ursachsmomenten, zurückzuführen. Es ist auffällig, daß in den Fällen, in denen die Krisen am stärksten und am meisten typisch beobachtet worden sind (Götzky und Isaac, Kahn, Schlecht), es sich um Kinder gehandelt hat, und bei zwei Geschwistern trat jeder Anfall in einem Zwischenraum weniger Tage, demnach so viel wie gleichzeitig, auf. Auch von zwei meiner Fälle, ebenfalls Geschwister (Beob. 12 und 24), wird erzählt, daß dies bei einer früheren Gelegenheit stattgefunden hat. Man kann sich dies schwerlich anders erklären, als daß die betreffenden Geschwister gleichzeitig von der einen oder anderen Infektion heimgesucht worden sind. Einige von ihnen haben auch eine ausgesprochene Angina oder katarrhalische Zufälle gehabt, gleichzeitig war die Temperatur bis zu  $40^{\circ}\text{C}$  erhöht; bei anderen waren die Symptome dieser Art leichter und der Temperaturanstieg geringer. Es liegt nahe anzunehmen, daß der mehr labile Kinderorganismus leichter in verschiedener Weise auf solche Infektionen reagiert als der der Erwachsenen, weshalb bei Kindern auch die meisten ausgesprochenen „Krisen“ beobachtet worden sind. Es muß jedoch hervorgehoben werden, daß Patienten auch Infektionen überstehen können, ohne daß sich eine Krise anschließt. Die Frage bedarf jedenfalls noch näherer Aufklärung.

Betreffend der Schmerzen, welche die schlechten Perioden und Krisen begleiten, will ich bloß einige Worte hinzufügen. Sie werden zuweilen in der Milzregion, dann wieder in der Leberregion, außerdem bloß im Epigastrium und obersten Teil des Abdomens lokalisiert. Sie können heftig und schwach sein, haben einen spannenden oder stechenden Charakter. Sie werden zweifellos durch die Dehnung der Milz verursacht, die sich auch empfindlich und gedehnt erweist. Aber sie sind augenscheinlich auch zuweilen auf die Leber zurückzuführen und werden hier möglicherweise durch Hyperämie, Ausspreizung usw. verursacht.

Resumé. 1. Die Krankheit scheint angeboren zu sein, wird aber oft erst während einer späteren Lebensperiode bemerkt.

2. Einige Fälle sind ganz leicht („formes frustes“) und werden erst bei einer zufälligen Untersuchung entdeckt. Andere Fälle sind schwerer und führen eine bedeutende Invalidität herbei. Die Hauptklagen sind Müdigkeit, Mattigkeit und während schlechten Perioden Schmerzen.

3. Beim einzelnen Individuum finden sich oft Schwankungen im Zustande. Während der schlechten Perioden werden sowohl die subjektiven Symptome, als auch die Anämie, der Ikterus und der Milztumor, erheblicher.

4. In seltenen Fällen sind die Verschlimmerungen akut und von schwerem Charakter. Sie werden dann „Krisen“ („cri-

ses de déglobulisation“, „crises hémolytiques“) genannt. Während dieser beobachtet man einen rapiden Fall der Hämoglobinwerte sowie der Anzahl der roten Blutzellen und eine starke Zunahme des Ikterus und des Milztumors.

5. Die Verschlimmerungen des Zustandes werden durch verschiedene Momente ausgelöst, z. B. psychische Einflüsse (Zorn, Argernis), körperliche Anstrengungen und zufällige Infektionen. Die Ursachen der eigentlichen „Krisen“ bilden wahrscheinlich auch zufällige Infektionen.

### Kapitel XIII.

## Die operative Behandlung.

### Die Splenektomie.

Die operative Behandlung, die Splenektomie, ist die einzige Behandlung, die zweifellose und sichere Resultate erzielt hat, dieselben sind aber als glänzend zu bezeichnen, da die Splenektomie eine klinisch gesehen vollständige Heilung herbeiführt.

Von anderen Behandlungsmethoden, welche zur Anwendung kamen, sei vorerst die Röntgenbehandlung erwähnt. Eine solche in Form der Bestrahlung der Milz wurde häufig versucht, hatte aber in der Regel keinen deutlichen Erfolg, nur Parisot und Huelly glauben, gute Resultate hiervon gesehen zu haben, indem die Anämie, Ikterus und die Herabsetzung der Resistenz zum Teil auch der Milztumor in den zwei von ihnen behandelten Fällen fast vollständig nach der Behandlung geschwunden sind. Es wurden große Dosen und langdauernde Behandlung verabreicht. Es geht jedoch aus der erwähnten Arbeit der Verfasser nicht hervor, ob ihre Fälle hereditärer Natur waren. Auch Jon a glaubt, eine Besserung gesehen zu haben. Eine Reihe von Autoren haben dagegen eine besondere Beeinflussung der Behandlung nicht gesehen und man muß bezüglich der oben zitierten Resultate nur hervorheben, daß die Krankheit in sich selbst eine gewisse Tendenz zu Remissionen und Exacerbationen trägt, was eine Beurteilung des therapeutischen Eingriffes erschwert. Ein Teil meiner eigenen Fälle (Beob. 3, 4, 9, 17, 20) wurden röntgenbehandelt, ein einzelner (20) kräftig, ohne daß man jedoch eine sichere Wirkung gespürt hätte. Alles in allem scheinen die Erfahrungen in dem jetzigen Standpunkte dagegen zu sprechen, daß die Röntgenbehandlung irgendeinen Erfolg erzielte.

Auch die medikamentelle Behandlung hat keine sicheren Resultate aufzuweisen. Es gilt dies sowohl von der symptomatischen Eisen-Arsenbehandlung, welche die meisten Patienten durch längere Zeitperioden reichlich erhalten haben, als auch von anderen Behandlungsformen, z. B. Organotherapie mit Knochenmark (Widal und Abrami, Chauffard) oder Cholesterintherapie (Oulmont und Boidin, Parisot und Huelly), die übrigens hauptsächlich bei den „erworbenen Fällen“ zur Anwendung kamen.

Dagegen sind eine Reihe als „erworbener hämolytischer Ikterus“ beschriebene Fälle mit Erfolg medikamentös behandelt worden. Es dreht sich aber hier augenscheinlich um verschiedene krankhafte Zustände mit symptomatischem hämolytischem Ikterus. In solchen Fällen hat man z.B. durch eine antisypilitische Behandlung (Gaucher und Giroux, de Beurmann, Bith und Cain, Gellé u. a.) oder durch eine Chininbehandlung die Symptome zum Schwinden gebracht. In solchen Fällen handelt es sich augenscheinlich um Syphilis oder Malaria mit einem hämolytischem Syndrom. Dies ist ähnlich wie bei einer perniziösen Anämie, wo man durch eine Arsenkur oder Kefirkur den Zustand und hiermit auch die hämolytischen Symptome, selbst den Ikterus, zur Besserung zu bringen vermag.

Bei den echten hereditären Fällen des hämolytischen Ikterus hat dagegen die medikamentelle Therapie, wie erwähnt, keine Erfolge aufzuweisen. Wir werden uns daher in Folgendem ausschließlich mit der operativen Behandlung befassen. Da jedoch eine erschöpfende Besprechung zu weit führen und den Rahmen dieser Arbeit weit überschreiten würde, wird nur von denjenigen Momenten ausführlich gesprochen werden, welche zur Beleuchtung der Pathogenese der Krankheit besonders beitragen.

Die zielbewußte, operative Behandlung der Krankheit wurde ungefähr gleichzeitig von Eppinger und Banti (1912—1913) inaugurirt. Beide gingen von der Anschauung aus, daß das Wesen der Krankheit eine primäre oder sekundäre Hypersplenie bildete, daß demnach die logisch kausale oder symptomatische Behandlung die Splenektomie sein müßte. Die Operation ist schon früher wiederholt bei Krankheitsfällen ausgeführt worden, wo stärkere klinische Anfälle oder diagnostische Verwechslungen, z. B. mit Mb. Banti die Indikation zum Eingriff abgegeben haben. Die auf diese Art später herangezogenen und beschriebenen Fälle sind zum Teil „erworbene“ Fälle, einzelne sind doch echte hereditäre, so der schon im Jahre 1887 von Spencer Wells operierte und von Dawson später (1914) herangezogene und untersuchte Fall, ebenso der Fall von Roth und einige der Fälle von Hellström.

In den letzten Jahren wurde eine lange Reihe von Fällen von hämolytischem Ikterus splenektomiert und die Berichte hiervon in der Literatur niedergelegt. Von vielen, vielleicht den meisten derselben kann man sagen, sie seien isoliert oder „erworben“ und in der Diagnose nicht immer verläßlich. Als Grundlage meiner Darstellung halte ich mich wie stets nur an sichere hereditäre Fälle, mitgeteilt u. a. von Kahn, Fiori, Box, Gilbert und Chabrol und Bénard, Graf, Upcott, Burghard und Sutherland, Elliot und Kanavel, Harmens, Goldschmidt und Pepper und Pearce, Hellström und Schybergson usw. Die von Eppinger und Banti mitgeteilten Fälle scheinen teilweise erworben zu sein. Selbst verfüge ich über fünf hereditäre operierte Fälle, außerdem vier isolierte und drei erworbene Fälle, die jedoch vorderhand außer Betracht gelassen werden. Die Operationserfolge sind ganz eindeutig. Am klarsten wird das Verhalten, wenn jedes Symptom für sich betrachtet wird.

Unmittelbar nach der Operation steigt der Hämoglobinwert sowie die Zahl der roten Blutzellen und erreichen rasch normale Werte. Ich gebe einige Stichproben aus der Literatur wieder. Graf fand so in



einem Falle vor der Operation 50 % Hämoglobin und 2,920,000 Blutzellen. 23 Tage nach der Operation waren die Zahlen 83 % Hämoglobin, resp. 3,980,000 rote Blutzellen und sieben Monate später 85 % Hämoglobin und 6,800,000 rote Blutzellen. In einem zweiten Fall war vor der

Tabelle 32.

Hämoglobinwerte und Anzahl der roten Blutkörperchen vor und nach der Splenektomie bei 5 Fällen chron. hered. häm. Ikterus.

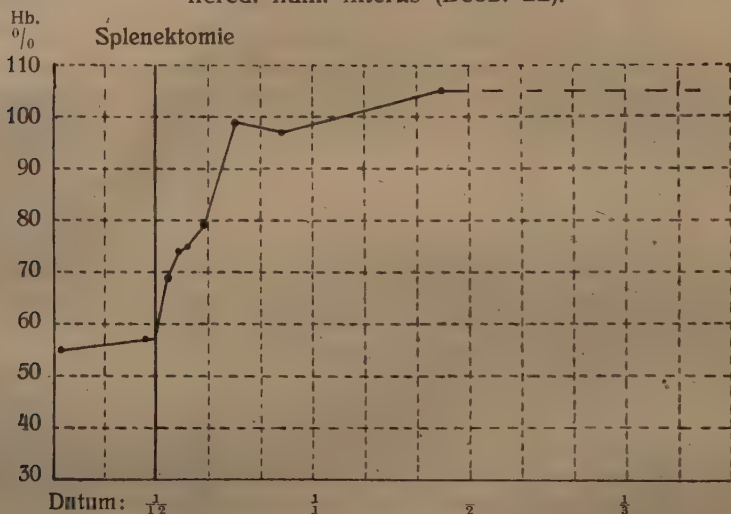
| Datum    |          |                                | Hb. o/o | Rote Blutkörperchen |
|----------|----------|--------------------------------|---------|---------------------|
| Beob. 20 | 24/5—17  | 8 Monate vor Operation         | 68      | 3 420 000           |
|          | 19/2—18  | Splenektomie<br>26 Tage nach " | 90      | 5 780 000           |
| Beob. 21 | 10/11—16 | 19 Tage vor Operation          | 58      | 3 110 000           |
|          | 27/11—16 | 2 " " "                        | 57      |                     |
|          |          | Splenektomie                   |         |                     |
|          | 1/12—16  | 2 " nach "                     | 75      | 4 450 000           |
|          | 3/12—16  | 4 " " "                        | 80      | 4 530 000           |
|          | 5/12—16  | 6 " " "                        | 86      | 4 700 000           |
|          | 8/12—16  | 9 " " "                        | 77      | 4 200 000           |
|          | 14/12—16 | 15 " " "                       | 84      | 4 425 000           |
|          | 23/12—16 | 24 " " "                       | 90      | 4 800 000           |
|          | 8/1—17   | 40 " " "                       | 88      | 4 952 000           |
| Beob. 22 | 10/7—17  | 7 Monate " "                   | 111     | 5 410 000           |
|          | 10/11—16 | 19 Tage vor Operation          | 55      | 2 400 000           |
|          | 27/11—16 | 2 " " "                        | 57      |                     |
|          |          | Splenektomie                   |         |                     |
|          | 1/12—16  | 2 " nach "                     | 69      | 4 120 000           |
|          | 3/12—16  | 4 " " "                        | 74      | 4 330 000           |
|          | 5/12—16  | 6 " " "                        | 75      | 5 010 000           |
|          | 8/12—16  | 9 " " "                        | 79      | 4 790 000           |
|          | 14/12—16 | 15 " " "                       | 99      | 5 690 000           |
|          | 23/12—16 | 24 " " "                       | 97      | 5 410 000           |
| Beob. 23 | 20/1—17  | 55 " " "                       | 105     | 6 351 000           |
|          | 10/7—17  | c. 7 Monate " "                | 116     | 6 400 000           |
|          | 23/7—17  | 6 Wochen vor Operation         | 70      | 3 650 000           |
|          | 5/9—17   | 2 Tage " "                     | 70      |                     |
|          |          | Splenektomie                   |         |                     |
| Beob. 24 | 15/9—17  | 10 " nach "                    | 82      |                     |
|          | 5/10—17  | 1 Monat " "                    | 90      | 5 110 000           |
|          | 10/11—17 | 2 " " "                        | 95      |                     |
|          |          |                                |         |                     |
| Beob. 24 | 14/8—17  | 8 Tage vor " "                 | 60      | 3 420 000           |
|          | 11/9—17  | Splenektomie<br>18 " nach "    | 92      | 5 400 000           |

Operation 47 % Hämoglobin und 2,800,000 rote Blutzellen, zehn Tage nachher waren schon 60 % Hämoglobin und 5,000,000 rote Blutzellen und zehn Monate später 80 % Hämoglobin und 6,900,000 rote Blutzellen. Hellström fand in einem Falle vor der Operation 58 % Hämoglobin und 3,400,000 rote Blutzellen, einen Monat nach der Operation waren

die Zahlen 95 % Hgb. und 5 100 000 rote Blutzellen. In Fioris Fall vor der Operation 57 % Hgb. und 2 300 000 rote Blutzellen, 3 Tage nach der Operation 70 % Hgb. und 3 600 000 rote Blutzellen und 7 Monate später 94 % Hgb. und 4 850 000 rote Blutzellen. Goldschmidt und Pepper und Pearce fanden vor der Operation 33 % und 2 290 000, 14 Tage post oper. 45 % und 4 190 000 mit ständiger Steigung zum Normalwerte innerhalb einiger Monate. In anderen Fällen ist die Steigung geringer und langsamer und in einigen wie z. B. bei Elliot und Kanavel, wo die Zahlen a. op. um wenig herabgesetzt waren, war die Steigung recht unbedeutend,

### Kurve 1.

Steigerung der Hämoglobinwerte nach Splenektomie bei Pt. mit chron. hered. häm. Ikterus (Beob. 22).



so daß sie 2 Monate nach der Operation 83 % und 4 248 000 betrugen. Eine gesammelte Übersicht der operierten hereditären Fälle zeigt inzwischen, daß sie alle und in der Regel sehr schnell nach der Operation normale Werte erreichten, und daß die Folge — in der begrenzten Anzahl der Jahre, während welcher sie beobachtet werden konnten — sich erhalten haben. In einigen Fällen kam es jedoch, wie man dies in anderen Fällen von Splenektomie sieht, durch einige Zeit nach der Operation zu einer Polycytämie (Kahn, Graf). Meine eigenen Fälle ergeben die in Tab. 31 wiedergegebenen Resultate. Man sieht, wie die Patienten rasch im Laufe einer oder mehrerer Wochen auf normale Werte kommen (siehe Kurve 1) und während der Zeit, da sie beobachtet wurden, sich auch auf normalen Werten gehalten haben, außer mit einer gewissen Tendenz zur Polycytämie.

Es handelt sich nur um die Frage, ob die Anämie als dauernd geheilt angesehen werden kann, oder ob es zu Rezidiven kommen wird. Es ist ja bekannt, daß die Resultate, welche man bei der perniziösen Anämie durch

die Splenektomie erreicht, nur vorübergehender Natur sind. Eine Durchsicht der mir zugänglichen Veröffentlichungen über die operierten Fälle des chronischen hereditären hämolytischen Ikterus zeigt jedoch, wie schon oben erwähnt, daß diese nicht bloß immer die normalen Hämoglobin- und Blutzellenwerte erreicht haben, sondern auch, daß die Resultate in allen Fällen dauernd waren. Die Erfahrungen des letzten Punktes leiden sicherlich unter dem Mangel, daß die Beobachtungszeit, da die operative Behandlung noch recht jungen Datums ist, sich nur auf einige wenige Jahre erstreckt. Inzwischen liegen jedoch Erfahrungen vor über Fälle, die unter anderer Diagnose schon lange Zeit zurück operiert und erst später veröffentlicht worden sind. Dies gilt von dem erwähnten, von Dawson mitgeteilten Falle, der 27 Jahre nach der Operation sich vollkommen wohl befunden hat.<sup>1)</sup> Hellströms 2 beobachtete Fälle hatten 4, bzw. 5 Jahre p.o. ständig normale Hämoglobinwerte, 90—104%, in Roths Fällen fand man 3½ Jahr nach der Operation 100—104% Hgb. und 5686000 bis 6468000 rote Blutzellen. Es liegen auch andere verstreute Beobachtungen dieser Art vor, und alle Fälle mit kürzerer Beobachtungszeit weisen nach der gleichen Richtung hin. Dagegen liegt keine Beobachtung vor, wo die Operation mit Rücksicht auf die vollständige Behebung der Anämie versagt hätte. Alles deutet darauf hin, daß die Anämie konstant und dauernd nach der Splenektomie geheilt bleibt, und daß in diesem Punkte ein absolut gegensätzliches Verhalten gegenüber der perniziösen Anämie vorliegt.

Ich muß nochmals betonen, daß die genannten guten Resultate die echten und sicheren Fälle der Krankheit betreffen. Eine Reihe nicht hereditärer Fälle, am häufigsten unter dem Namen „erworbener hämolytischer Ikterus“ angeführt, geben weniger gute Resultate; dies hat sicherlich seinen Grund darin, daß die betreffenden krankhaften Zustände in andere Kategorien, z.B. perniziöse Anämie gehören.

Wie verhält es sich nun mit den anderen verschiedenen charakteristischen Eigenschaften der Anämie?

Die vitalfarbigen roten Blutkörperchen und die Polychromasie verschwindet aus dem Blute und in meinen eigenen 2 Fällen, Beob. 21 u. 22, konnte ich feststellen, daß dies im Laufe einiger weniger Tage vor sich geht. Meine Beobachtungen stimmen mit denen anderer vollständig überein.

Nur Hellström berichtet, daß er in 2 Fällen, die er daraufhin untersucht hat, 1—2 Monate p.op. 20—30% vitalfarbige rote Blutkörperchen gefunden habe. Die Befunde sind so ungewöhnlich und stimmen mit den übrigen Blutbefunden so wenig überein, daß man ihre Richtigkeit zu bezweifeln geneigt ist.

Über das Verhalten der Mikrozytose vor und nach der Operation konnte ich bei anderen Autoren keine Angaben vorfinden. Es scheint auch, daß in dieser Richtung früher keine Untersuchungen vorgenommen worden sind. In meinen eigenen Fällen verhält es sich derart (Tab. 32),

<sup>1)</sup> Details konnte ich aus dem mir zugänglichen Referate der Originalabhandlung nicht ersehen.



Tabelle 33.

Das Verhalten der Mikrozytose vor und nach der Splenektomie bei  
5 Fällen chron. hered. häm. Ikterus.

| Datum    |          |  | Kleinstes<br>Diam. | Mittlerer<br>Diam. | Größter<br>Diam. | Bemerkungen        |
|----------|----------|--|--------------------|--------------------|------------------|--------------------|
| Beob. 20 | 24/5—17  | 8 Monate vor Operation<br>Splenektomie | 6,0 $\mu$          | 7,4 $\mu$          | 9,0 $\mu$        | Größe ungleich     |
|          | 19/2—18  | 19 Tage nach "                         | 6,0 $\mu$          | 7,5 $\mu$          | 9,0 $\mu$        | Größe weniger ung  |
| Beob. 21 | 6/9—16   | 11 Wochen vor Operation                | 5,8 $\mu$          | 7,2 $\mu$          | 9,0 $\mu$        | Größe ziemlich ung |
|          | 10/11—16 | 19 Tage " "                            | 6,1 $\mu$          | 6,9 $\mu$          | 8,0 $\mu$        | Größe ziemlich ung |
|          |          | Splenektomie                           |                    |                    |                  |                    |
|          | 8/12—16  | 9 " nach "                             | 6,2 $\mu$          | 7,3 $\mu$          | 9,0 $\mu$        | Größe ziemlich ung |
|          | 8/1—17   | 40 " " "                               | 6,2 $\mu$          | 7,4 $\mu$          | 8,0 $\mu$        | Größe gleich       |
| Beob. 22 | 10/7—17  | 7 Monate " "                           | 6,5 $\mu$          | 7,5 $\mu$          | 8,6 $\mu$        | Größe gleich       |
|          | 6/9—16   | 11 Wochen vor Operation                | 6,0 $\mu$          | 7,1 $\mu$          | 8,3 $\mu$        | Größe ungleich     |
|          | 10/11—16 | 19 Tage " "                            | 6,1 $\mu$          | 7,1 $\mu$          | 9,9 $\mu$        | Größe ungleich     |
|          |          | Splenektomie                           |                    |                    |                  |                    |
|          | 8/12—16  | 9 " nach "                             | 6,1 $\mu$          | 7,8 $\mu$          | 10,8 $\mu$       | Größe ungleich     |
| Beob. 23 | 20/1—17  | 55 " " "                               | 6,2 $\mu$          | 7,3 $\mu$          | 8,5 $\mu$        | Größe ziemlich ung |
|          | 10/7—17  | 7 Monate " "                           | 6,0 $\mu$          | 7,4 $\mu$          | 8,4 $\mu$        | Größe gleich       |
|          |          |  |                    |                    |                  |                    |
| Beob. 23 | 23/7—17  | 6 Wochen vor Operation<br>Splenektomie | 5,7 $\mu$          | 7,0 $\mu$          | 8,3 $\mu$        | Größe ziemlich ung |
|          | 5/10—17  | 1 Monat nach "                         | 6,0 $\mu$          | 7,5 $\mu$          | 8,3 $\mu$        | Größe gleich       |
| Beob. 24 | 14/8—17  | 8 Tage vor Operation<br>Splenektomie   | 5,3 $\mu$          | 6,8 $\mu$          | 8,2 $\mu$        | Größe ziemlich ung |
|          | 11/9—17  | 18 " nach "                            | 6,1 $\mu$          | 7,2 $\mu$          | 9,0 $\mu$        | Größe gleich       |

daß die Mikrozytose nach der Operation sich vermindert. Der Mitteldurchmesser wächst, ohne daß er jedoch in einem der untersuchten Fälle innerhalb der Beobachtungszeit normal geworden wäre. Gleichzeitig jedoch vermindert sich auch die Anisozytose ganz merklich, die Größe der Blutkörperchen wird durchgehends mehr gleichartig, so daß die Verhältnisse in dieser Hinsicht bald ganz denjenigen entsprechen, welche man bei Normalen findet.

Mit ganz besonderem Interesse wird man untersuchen, ob und in welchem Grade die Resistenzverhältnisse nach der Splenektomie sich ändern. In Tab. 33 findet man die Resultate darüber bei meinen Fällen angeführt.

Bei allen Patienten findet man die gleiche Tendenz zur Erhöhung der Resistenz, da beide Grenzen, die Grenze für den Beginn sowohl, als auch die Grenze für die totale Hämolyse herabgedrückt sind. Der Punkt der halben Hämolyse liegt — vorläufig in jedem Falle — unverändert. Weiter ist nach der Operation eine ausgesprochene Verminderung der Resistenzbreite zu erkennen. Im ganzen nähern sich die Verhältnisse den normalen.

**Tabelle 34.**

Das Verhalten der Resistenz vor der Splenektomie bei 5 Fällen chron. hered. häm. Ikterus.

|          |          |  | Beg.<br>Häm. | Halbe<br>Häm. | Tot.<br>Häm. | Resistenz<br>breite |
|----------|----------|--|--------------|---------------|--------------|---------------------|
| Beob. 20 | 24/5—17  | 8 Monate vor Operation<br>Splenektomie | 0,70         | 0,44          | 0,34         | 18 Gläsern          |
|          | 19/2—17  | 26 Tage nach „                         | 0,56         | 0,48          | 0,34         | 11 „                |
| Beob. 21 | 6/6—16   | 11 Wochen vor Operation                | 0,78         | 0,52          | 0,38         | 20 „                |
|          | 10/11—16 | 19 Tage „ „                            | 0,76         | 0,62—0,58     | 0,40         | 18 „                |
|          |          | Splenektomie                           |              |               |              |                     |
|          | 8/12—16  | 9 „ nach „                             | 0,60         | 0,50          | 0,38         | 11 „                |
|          | 8/1—17   | 40 „ „ „                               | 0,60         | 0,52—0,50     | 0,36         | 12 „                |
|          | 10/7—17  | 7 Monate „ „                           | 0,56         | 0,46          | 0,30         | 13 „                |
| Beob. 22 | 6/9—16   | 11 Wochen vor Operation                | 0,60         | 0,44          | 0,34         | 13 „                |
|          | 10/11—16 | 19 Tage „ „                            | 0,64         | 0,48          | 0,34         | 15 „                |
|          |          | Splenektomie                           |              |               |              |                     |
|          | 8/12—16  | 9 „ nach „                             | 0,60         | 0,50          | 0,36         | 12 „                |
|          | 20/1—17  | 55 „ „ „                               | 0,60         | 0,46          | 0,36         | 12 „                |
|          | 10/7—17  | 7 Monate „ „                           | 0,52         | 0,46          | 0,32         | 10 „                |
| Beob. 23 | 23/7—17  | 6 Wochen vor Operation                 | 0,84         | 0,52          | 0,40         | 24 „                |
|          | 5/9—17   | 2 Tage „ „                             | 0,76         | 0,52          | 0,38         | 19 „                |
|          |          | Splenektomie                           |              |               |              |                     |
|          | 5/10—17  | 1 Monat nach „                         | 0,58         | 0,48          | 0,34         | 12 „                |
|          | 10/11—17 | 2 „ „ „                                | 0,62         | 0,50—0,52     | 0,34         | 14 „                |
| Beob. 24 | 14/8—17  | 8 Tage vor Operation<br>Splenektomie   | 0,64         | 0,44          | 0,34         | 15 „                |
|          | 11/9—17  | 18 „ nach „                            | 0,60         | 0,50          | 0,34         | 13 „                |

Die wichtigste Beobachtung ist wohl die, daß die Grenze für den Beginn der Hämolyse nach unten rückt; doch erreicht sie in keinem Falle — innerhalb der recht kurzen Beobachtungszeit — normale Werte.

Ein Durchblick der Resultate anderer zeigt etwas Ähnliches. In Dawsons früher erwähntem Falle soll die Resistenz 27 Jahre nach der Operation noch etwas herabgesetzt gewesen sein. Bei 2 Patienten von Hellström fand man 2 bzw. 3 Jahre nach der Operation herabgesetzte Resistenz mit dem Beginn bei 0,70%<sup>1)</sup>. In seinen anderen operierten Fällen war sie gleichfalls herabgesetzt. Die Beobachtungsdauer beträgt jedoch nur 2—3 Monate. In Roths Fall fand man 3½ Jahre nach der Splenektomie den Beginn der Hämolyse bei 0,60%. In allen diesen Fällen wurde die

<sup>1)</sup> Hellströms Patienten wurden gleichfalls 2 Jahre nach der Operation von Faber untersucht und es fand sich bei dieser Untersuchung eine bedeutende Herabsetzung der Resistenz mit Beginn der Hämolyse bei 0,80%. Die betreffenden Resultate sind jedoch ganz unverlässlich, da das Blut einem langen Transport mit Eisenbahn von Schweden nach Dänemark usw. unterworfen war.

Resistenz vor der Operation nicht bestimmt. Fiori fand vor der Operation 0,62%, 18 Tage hernach 0,48% und 3 Monate hernach denselben Wert. In den Fällen von Graf war bei 2 Patienten 10 Monate nach der Operation die Resistenz „gebessert aber nicht normal“. Harmens fand vor der Operation den Beginn der Hämolyse bei 0,70%, 14 Tage hernach 0,55% und 2 Monate hernach bei 0,52%. Kahn schreibt von einem seiner Fälle, daß die Herabsetzung der Resistenz sich wesentlich gebessert hat, den Normalwert jedoch nicht erreicht hat. Elliot und Kanavel fanden in ihrem Falle vor und 3 Monate nach der Operation den Beginn der Hämolyse bei 0,50% und in dem von Box mitgeteilten Falle fand sich vor und 5 Wochen nach der Operation der Beginn der Hämolyse bei 0,55%. Goldschmidt und Pepper und Pearce fanden bei wiederholten Proben vor der Operation die Grenze bei 0,65% und 2 Monate hernach bei 0,52%. Gleichzeitig ist die Grenze der totalen Hämolyse von 0,42%—0,37% bis auf 0,35%—0,32% herabgegangen.

Es ist demnach ersichtlich, daß die Resistenzverhältnisse nach der Operation normalen Verhältnissen zuneigen, es scheint jedoch nicht, daß sie zumindest innerhalb der ersten Monate und Jahre auch dahingelangen. Die Regel ist, daß die Resistenz, nach den Grenzen für den Beginn der Hämolyse beurteilt, etwas herabgesetzt bleibt.

Was den übrigen Blutbefund betrifft, muß man bemerken, daß nach der Operation konstant eine große Menge Jollykörperchen im gefärbten Präparate auftreten. Dies ist jedoch für die Krankheit nicht spezifisch, da dies ein konstanter, postoperativer Befund nach der Splenektomie bei verschiedenen Krankheiten ist (traumatische Milzruptur, Mb. Banti, „Anämia splenica“, perniziöse Anämie usw.). Das Symptom findet sich auch bei splenektomierten Versuchstieren. Jollykörperchen sieht man schon einige Stunden nach der Splenektomie, sie scheinen in einigen Fällen wieder zu verschwinden, aber man kann sie oft im Blute noch Jahre hindurch p. operat. vorfinden. Deren regelmäßiges Auftreten nach Entfernung sowohl der kranken als auch der gesunden Milz muß mit dem Ausfalle gewisser Teile der Milzfunktion in Verbindung gesetzt werden. Die Milz scheint demnach einen gewissen Einfluß auf den normalen Entkernungsprozeß der Blutkörperchen auszuüben, ob aber das Phänomen als ein abnormer Verlauf des normalen Entkernungsprozesses gedeutet werden soll oder als eine Hemmung derselben, darüber weiß man nichts.<sup>1)</sup> Da das Problem jedoch nicht speziell beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus vorliegt, will ich darauf nicht näher eingehen. (Ausführliche Angaben kann man finden in den Abhandlungen von Hirschfeld und Weinerts sowie Quinter Gilbert über diesen Gegenstand).

<sup>1)</sup> Gleicher Natur ist das Auftreten von Normoblasten im zirkulierenden Blute, welches hier und da nach der Splenektomie eintreten soll, z. B. bei der perniziösen Anämie (v. Decastelli, Mosse, Huber, Kohan u. a.). Ich habe Ähnliches in der Besprechung der operierten Fälle des chronischen hereditären hämolytischen Ikterus nicht gefunden, vielleicht weil man nicht genügend danach gesucht hat; auch in meinen Fällen habe ich es nicht beobachtet.



Weiterhin findet man fast immer eine ausgesprochene Hyperleukozytose nach der Operation. Aber auch dies ist kein für den chronischen hereditären hämolytischen Ikterus spezifisches Phänomen, aber man findet es regelmäßig nach der Exstirpation sowohl der gesunden wie der kranken Milz beim Menschen und Versuchstiere. Es handelt sich ersichtlicherweise um ein vorübergehendes Phänomen, das kurz nach der Splenektomie auftritt und kürzere oder längere Zeit auch hält. In meinen eigenen Fällen fand man in der Regel nach der Splenektomie eine Anzahl weißer Blutkörperchen zwischen 10000 und 20000, höchst (Beob. 21, 7 Monate nach der Operation) 21500. Die Hyperleukozytose ist hauptsächlich auf eine Vermehrung der polynuclearen Elemente zurückzuführen, meist der polynuclearen neutrofilen Leukozyten mit einer ausgesprochenen Tendenz zum Auftreten von Metamyelozyten. Außerdem findet man gleichzeitig Myelozyten und Eosinophilie, die zuweilen sehr auffallend ist. In einem Falle von Graf waren bis zu 14% eosinophile Zellen und in einem meiner eigenen Fälle (Beob. 21) fand man bis zu 16%.

Diese Phänomene sind, wie erwähnt, ein mehr oder weniger regelmäßiger Befund nach der Splenektomie als solcher. Bei einigen Tieren, z. B. Meerschweinchen, handelt es sich um eine Lymphozytose und beim Menschen soll eine solche die ursprüngliche Leukozytose ablösen können. Man kommt hier wiederum auf Zeichen einer physiologischen Wechselwirkung zwischen Milz und Knochenmark. Die Milz scheint in der einen oder anderen Weise einen Einfluß auf die Bildung von roten und weißen Blutkörperchen auszuüben, und eine Entfernung des Organes führt gewisse Unregelmäßigkeiten in dieser Funktion herbei. (Ausführliche Angaben über Hyperleukozytose nach Splenektomie wird man z. B. finden können in den verschiedenen Abhandlungen von Musser und Krumphaar).

Ebenso eklatant wie die Anämie wird der Ikterus auch von der Splenektomie beeinflußt. Alle verschiedenen Arten des Ikterus verschwinden schnell in der Regel im Verlaufe von Tagen und Wochen. So verhält sich dies in meinen Fällen. Der Hautikterus ist im Laufe weniger Tage verschwunden, Bilirubinämie hielt sich länger, ist aber auch stets im Laufe einer Woche vollständig geschwunden. Gleichzeitig ist die Urobilinurie in der Regel nach einigen wenigen Tagen geschwunden, um später nur hie und da sich andeutungsweise in gleicher Weise wieder zu zeigen, wie dies auch bei normalen Menschen der Fall sein kann, bei denen man nach meiner und fremder Erfahrung eine schwache Urobilinreaktion im Urin hie und da nachweisen kann. Der Urin verliert dann auch seine etwas dunkle, rotgelbe Urobilinfarbe. Bemerkenswert ist die Erscheinung (siehe auch unten), daß der Urin gerade die ersten Tage nach der Operation sogar auffallend dunkel, fast ganz bierfarbig, also viel dunkler als vor der Operation, ist. Dies rührt nicht von Urobilin her, jedenfalls ist Schlesingers Reaktion negativ oder sehr schwach. Gallenfarbstoff habe ich (Trousseau'sche und Hammersteen'sche Probe) ebenfalls nicht mit Sicherheit nachweisen können. Rosenthal und Eppinger erwähnen indessen beide dasselbe Phänomen und betrachten den Farb-

stoff als Bilirubin<sup>1)</sup>. Es ist möglich, daß meinen Untersuchungen hier etwas fehlt, jedenfalls bedarf das Phänomen einer näheren Untersuchung. Zum Teil beruht doch die dunkle Farbe jedenfalls auf der Konzentration des Urins und dem starken Gehalt an Urinsäure und Urate. Auch die Faeces werden verändert. Die ersten Stuhlgänge, welche nach der Operation gekommen sind, waren noch auffallend stark gefärbt, aber hernach bekamen sie ein normales Aussehen, in der ersten Zeit nach der Operation eher heller als normal.

Meine Erfahrungen stimmen hier ganz überein mit denen anderer, vorausgesetzt, daß man sich an die sicher hereditären Fälle hält. Gewisse andere Fälle, bei denen der Ikterus teilweise bestehen blieb, waren erworbene und von zweifelhafter Diagnose.

Nur Rosenthal und Botzian erwähnen einen Fall, bei welchem durch eine Untersuchung 4 $\frac{1}{2}$  Monate nach der Operation wieder etwas Bilirubinämie vorhanden war. Diese Beobachtung steht recht isoliert; es bedarf vielleicht weiterer Untersuchungen in diesem Punkt.

Von großem Interesse sind die quantitativen Bestimmungen der Urobilinmenge in den Faeces, welche nach Eppinger und mehreren anderen nach der Splenektomie ausgeführt worden sind. Diese zeigen übereinstimmend, daß die Tagesurobilinmenge in den Faeces rasch nach der Splenektomie herabgesetzt wird, so daß die Werte, welche vor der Operation um das Vielfache vermehrt waren, zu normalen Werten herabsinken. Eppinger fand danach, daß die Werte nach der Operation auf den 30. bis 40. Teil dessen herabgesunken sind, welcher vor der Operation vorhanden war und daß sie sich innerhalb der Grenzen bewegten, welche den normalen<sup>2)</sup> entsprechen. Goldschmidt und Pepper und Pearce fanden, daß der Wert auf 1—10 dessen herabgesunken ist, welcher vor der Operation vorhanden war, und demnach zu normalen Grenzen gelangt ist.

In Kap. X wird besprochen, wie die nicht operierten Patienten fast immer ersichtliche Zeichen vermehrter Urat- und Harnsäureausscheidung zeigten. Nach der Operation verschwindet dieses Phänomen vollständig. Der Urin wird hell und klar, hat beim Stehen keinen Niederschlag und enthält auch keine harnsauren Krystalle. Diese Veränderung tritt im Laufe recht weniger Tage und Wochen ein, ich habe jedoch die Beobachtung gemacht, daß der Urin in den ersten Tagen nach der Operation auffallend konzentriert ist, und daß sich beim Stehen Massen von Uraten und Harnsäurekristallen abscheiden. Dies ist jedoch eine vorübergehende Erscheinung, auf die ich später noch zurückkommen werde. Bei den meisten Autoren steht in der Regel nur verzeichnet, daß der Urin nach der Operation hell und klar ist ohne Harnsäurekrystalle. Goldschmidt und

<sup>1)</sup> Narkosenwirkung?

<sup>2)</sup> Die Fälle von Eppinger scheinen, wie erwähnt, erworbene gewesen zu sein, aber da der Ikterus hinsichtlich des Grades und der Pathogenese fast gleich steht bei den erworbenen und hereditären Fällen, lassen sich seine Zahlen auch benützen, um die Verhältnisse bei diesen letzteren zu beleuchten.

Pepper und Pearce haben, wie schon früher erwähnt wurde, Bestimmungen der Harnsäureausscheidung bei ihren Patienten mit chronischem hereditären hämolytischen Ikterus vor und nach der Splenektomie vorgenommen. Der Patient wurde bei derselben purinfreien Diät in den zwei Perioden gehalten und man fand, daß die Harnsäureausscheidung in der zweiten Periode, nach der Splenektomie, auf die Hälfte herabgesunken war.

Wir haben nun gesehen, daß die Splenektomie bei der Krankheit in den meisten Punkten eine Wendung zu normalen Verhältnissen bewirkt. Die Anämie verschwindet, der Ikterus verschwindet und gleichzeitig schwinden alle subjektiven Symptome des Patienten. Die Kräfte kehren zurück, es besteht keine Müdigkeit, keine anämischen Zufälle und keine Schmerzen. (Es muß noch daran erinnert werden, daß die Splenektomie die Patienten nicht von ihren Gallensteinen befreit und daß diese späterhin noch Symptome ergeben können. Einer meiner Patienten (Beob. 22) hatte kurz nach der Operation einen Schmerzanfall, der Gallensteinschmerzen sehr nahe kam, und andere Autoren (z.B. Elliot und Kanavel) haben sichere Gallensteinanfälle gesehen).

Es bleiben jedoch gewisse Veränderungen im Blutbilde zurück.

Von diesen Erscheinungen müssen das Auftreten von Jollykörperchen und die Veränderungen im leukozytären Blutbilde im Allgemeinen als splenoprive angesehen werden und sollen daher meist Gegenstand näherer Besprechung bilden. Das weitere Bestehen der Mikrozytose und der Herabsetzung der osmotischen Resistenz, wenn auch in geringerem Grade vorhanden, nach vollzogener Splenektomie, ist schwieriger zu erklären. Die Erwägungen hierüber werden im folgenden Kapitel besprochen werden.

Betreffend die operative Technik will ich mich nur auf einige wenige Bemerkungen einschränken.

Die meisten empfehlen als Operationsschnitt einen Querschnitt längs des linken Rippenbogens. Dieser Schnitt gibt, wenn der Rippenbogen zur Seite gebogen wird, die beste Übersicht und den leichtesten Zugang sowohl zum Milzstiele als auch zu etwaigen Verwachsungen rund um die Milz.

Die Schwierigkeiten der Operationstechnik hängen von der Zahl der Adhärenzen längs der Milz ab. Zuweilen sind sie (Kap. IX) in großer Zahl vorhanden, zuweilen gar nicht. Es ist jedoch wichtig hervorzuheben, daß sie fast immer fein und dünn sind und sich deshalb manuell lösen lassen, und daß die Schwierigkeiten hierbei lange nicht so groß sind wie z.B. beim Mb. Banti, wo die Verwachsungen häufiger sehr ausgedehnt und derb sind. Die größte Schwierigkeit bieten übrigens die Verwachsungen oben unter der Kuppe des Zwerchfells dar, da man hier in beträchtlicher Tiefe arbeitet<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Man findet zuweilen angeführt, daß es möglich ist, im Vorhinein zu erschließen, ob viele Adhärenzen sich vorfinden oder nicht, da die Verschieblichkeit der Milz bei der Respiration herabgesetzt sein müßte, wenn viele Verwachsungen vorhanden wären. Dies stimmt jedoch mit meinen Erfahrungen nicht zusammen, da ich immer, selbst wo viele Verwachsungen vorhanden waren, gefunden habe, daß die Milz mit der Respiration verschieblich war. Besonders die Adhärenzen gegen das Diaphragma lassen sich auf diesem Wege nicht diagnostizieren.



Wenn die Adhärenzen gelöst sind, wird die Milz durch den Bauchschnitt luxiert, indem man erst den untersten Teil und dann den übrigen Teil der Milz emporhebt. Hernach wird der Milzstiel unterbunden<sup>1)</sup>. Es muß ständig eingeschräfft werden, daß es notwendig sei, sich dicht an die Milz bei der Unterbindung zu halten, da man im entgegengesetzten Falle riskiert, die Magenwand oder einen Zipfel des Pancreas, welche dicht am Hilus der Milz liegen, in die Unterbindung mitzufassen. Ist das Organ entfernt, wird die Höhe auf Blutung durchsucht. Naht und Verband in üblicher Weise.

Wichtig ist auch, daß man vor der Naht die Gallenblase und Gallenwege abtastet. Es wurde schon erwähnt, daß man sehr häufig Gallensteine nachweisen kann (Kap. X). Ein positiver Befund wird die Deutung der Schmerzanfälle erleichtern, die eventuell sich später einstellen. Hellström hat in seinen Fällen gleichzeitig mit der Splenektomie auch eine Cholezystotomie ausgeführt und die Gallensteine entfernt. Er machte deshalb einen Schnitt in der Mittellinie, da der Querschnitt längs des Rippenbogens einen schlechten Zugang zu den Gallenwegen darbietet. Dieser Vorgang eignet sich nicht als Normalmethode, da die Operation hiedurch bedeutend kompliziert wird und da auch der Schnitt in der Mittellinie für die Splenektomie nicht zweckmäßig ist, speziell wo viele Verwachsungen um die Milz sich vorfinden. In Fällen mit vorausgehenden stärkeren Gallensteinsymptomen wird die Sache wohl anders sein. Aber man wird deshalb in der Regel vorerst an die Splenektomie in üblicher Weise gehen und später, wenn es die Verhältnisse erheischen werden, zur Operation der Gallensteine schreiten.

Der postoperative Verlauf bietet in der Zeit gleich nach der Operation gewisse charakteristische und sinnfällige Eigentümlichkeiten. In meinen 5 operierten — übrigens auch in den 6 isolierten und erworbenen — Fällen war dieser Verlauf ganz der gleiche.

Vorerst fand sich eine konstante, unmittelbar nach der Operation auftretende, ziemlich starke, in der Regel einige Tage dauernde Temperatursteigerung. Eine nachweisbare Ursache — Infektion o. dgl. — war nicht vorhanden. Die Temperatur erreichte in einem Falle bis zu 40,8, in dem anderen Falle betrug sie zwischen 38° und 40°. Puls war gleichzeitig beschleunigt 100—110, das Aussehen kongestioniert. Ferner bestand eine kurz dauernde, aber recht kräftige, sich über einige Tage erstreckende Albuminurie und der Urin war auffallend dunkel, ganz braun und sehr konzentriert, mit starkem Urat- und Harnsäureniederschlag. Sonst waren keine besonderen Symptome, und subjektiv haben sich die Patienten trotz des hohen Fiebers recht wohl befunden. Man hatte unmittelbar den Eindruck, daß es sich um eine oder andere postoperative typische Reaktion handle.

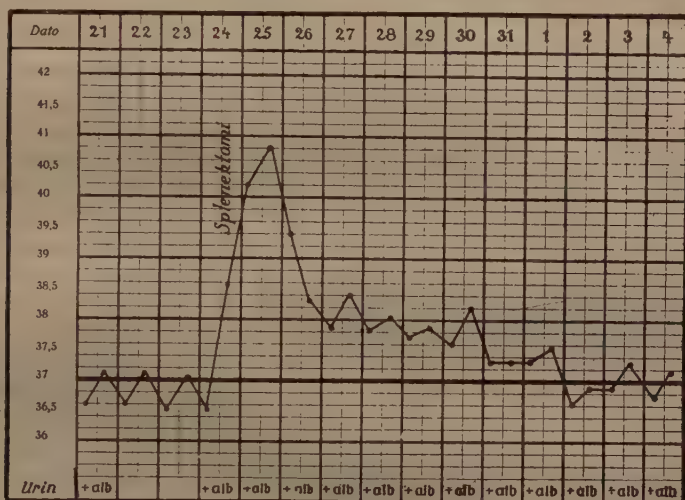
<sup>1)</sup> Es ist wichtig und günstig, wenn die Gefäße desselben normal und nicht durch phlebitische Prozesse geschädigt und in ihrer Wand spröde sind, wie dies z. B. bei Mb. Banti beschrieben wird, wodurch die Operation bei dieser Krankheit sehr erschwert wird.

Ähnliche Operationsberichte findet man auch bei anderen Autoren, z. B. Elliot und Kanavel. Die Reaktion ist jedoch für diese Krankheit nicht spezifisch und scheint im allgemeinen ein splenoprives Symptom zu sein. So findet man wiederholt gewaltige Fiebersteigerungen erwähnt nach Splenektomie bei perniziöser Anämie, Mb. Banti, „Anämia splenica“ u. ä. (s. z. B. Mühsam).

Es wurde vorher erwähnt, daß der Urin die ersten Tage nach der Operation auffallend dunkel und konzentriert mit reichlichem Ausfall von Uraten- und Harnsäurekristallen verbunden war. Bei einem Teile dürfte dies auf den febrilen Zustand und eine geringe Diuresis zurück-

### Kurve 2.

Temperaturanstieg nach Splenektomie bei Pt. mit chron. hered. haem. Ikterus (Beob. 20).



zuführen sein, andererseits war oft die Diuresis reichlich und ich habe den Eindruck, daß diese Erklärung nicht vollkommen genügt und daß außerdem ein anderes Moment, eine Durchspülung des Organismus, ein abnormer Gewebeerfall oder ähnliches als ein Teil der Reaktion angesehen werden muß, welcher die starke aber kurzdauernde Ausscheidung der genannten Stoffe verursacht.

Endlich soll hervorgehoben werden, daß es ein recht häufiges Vorkommen ist, daß die Patienten ab und zu einen Tag nach der Operation Zeichen von Magenerweiterung mit Stauung darbieten, welche jedoch leicht durch Magenspülung behoben werden.

Das Risiko der Operation selbst scheint relativ gering zu sein. Elliot und Kanavel haben (1915) eine Statistik über 48 operierte Fälle gesammelt, von denen 2 im Anschlusse an die Operation gestorben sind. Der eine (Fall v. Vaquez und Giroux) starb unmittelbar, der Fall von Box

6 Wochen nach der Operation, letzterer an Sepsis und Urämie. Die Statistik von Elliot und Kanavel umfaßt sowohl hereditäre als auch isolierte und erworbene Fälle und der Fall von Vaquez und Giroux war eben ein erworbener. Später wurden zahlreiche Fälle operiert, sogar mehr als 100, und von diesen habe ich nur einen Todesfall (Schybergson) verzeichnet gefunden; der Patient kollabierte und starb in unmittelbarem Anschluß an die Operation; es handelte sich um einen hereditären Fall, und es ist möglich, daß dieser Patient auf Grund seines früheren Bothriozephalusleidens ein besonders empfindliches Operationsobjekt war. Unter den 12 Fällen meines Materiales (operierte, isolierte und erworbene Fälle) findet sich nur ein Todesfall (Beob. 34). Dieser Patient (ein erworbener Fall) war vor der Operation in einem desolaten Zustande, und die Operation bedeutete nur ein ultimum refugium. Man war sich dessen bewußt, daß der geschwächte Körper nur eine sehr zweifelhafte Operationsprognose biete. Er wurde auch während der Operation so schlecht, daß letztere abgebrochen werden mußte; der Tod trat am nächsten Tage ein.

Eine vollständig erschöpfende Statistik der Operationsresultate der letzten Jahre läßt sich aus verschiedenen Gründen im gegenwärtigen Zeitpunkt nur schwer durchführen, aber die gegebene kurze Übersicht, welche hereditäre, isolierte und erworbene Fälle umfaßt, ergibt mit sicherer Deutlichkeit, daß das direkte Operationsrisiko, besonders für die echten Fälle, die nur selten so stark angegriffen werden wie die erworbenen, nur gering ist und nur einige wenige Prozente beträgt.

Auch der Mangel der Milz als solcher und die hieraus entspringenden Symptome bilden keine Kontraindikation für die Splenektomie. Es ist eine längst feststehende Tatsache, daß die Milz entbehrlich ist und daß das Fehlen derselben keine fühlbaren Übelstände mit sich bringt, wahrscheinlich weil deren Funktionen von anderen Organen (Leber, Knochenmark, Lymphdrüsen) leicht übernommen werden. Die zuweilen behauptete Anschauung, daß Personen ohne Milz minder widerstandsfähig gegen Infektionen wären als Individuen mit Milz, scheint nichts für sich zu haben<sup>1)</sup>.

Sollen wir danach Indikationen für die Splenektomie beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus aufstellen, muß man auf der einen Seite die relativ gute Prognose ohne Operation berücksichtigen, andererseits deren relative Ungefährlichkeit und glänzenden Erfolge. Der Patient befindet sich im großen und ganzen wohl, hat sich an sein Leiden gewöhnt, und es steht ihm ein langes Leben bevor. Es kann daher recht schwierig werden, ob man dem Betreffenden raten soll, sein Leiden zu behalten oder sich operieren zu lassen, was allerdings mit einem gewissen Risiko verbunden ist, aber im Falle des Gelingens mit größter Sicherheit vollständige Heilung mit sich bringen kann. Die Frage wird meiner Ansicht nach abhängigen von der Arbeitstauglichkeit des Patienten, denn es muß zugegeben werden, daß die meisten Patienten trotz des relativen

1) Gewisse Tierversuche konnten dagegen darauf hindeuten, daß die Milz etwas mit einer Immunität gegen Geschwülste zu tun hat, da eingimpfte, maligne Tumoren an milzlosen Tieren leichter anschlagen und wachsen. Klinische Erfahrungen beim Menschen in dieser Richtung liegen nicht vor.



Wohlbefindens doch mehr oder weniger nicht vollkräftig sind. Sie sind müde, oft arbeitsunlustig und in der Regel nicht imstande, eine nur etwas gröbere Arbeit zu leisten. Selbst leichtere Arbeiten können sie oft nur schwer und mit Unterbrechungen verrichten. Viele gehen von Stelle zu Stelle, von Beschäftigung zu Beschäftigung. Dies wird daher oft die Indikation der Splenektomie bilden und schlechte soziale Verhältnisse werden noch mehr dafür sprechen. Eine vitale Indikation, extreme Anämie oder ähnliches wird wohl nie oder nur selten vorliegen. Endlich muß noch hervorgehoben werden, daß die Erblichkeit der Krankheit durch die Operation nicht behoben wird, und daß dies eine Indikation für die Operation nicht abgibt.

Therapeutisch gehört daher die Krankheit dem Chirurgen. Das Urteil, das Chauffard im Jahre 1908 ausgesprochen hat, die Krankheit sei als ein chirurgisches *noli me tangere* anzusehen, hat die Zeit nicht zu bestätigen vermodet, so daß der amerikanische Chirurg Mayo im Jahre 1916, demnach 8 Jahre später, über die Splenektomie beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus sagen durfte: *No other operation I know of gives me more brilliant and striking results*<sup>1)</sup>.

Resumé. 1. Die Krankheit wird klinisch dauernd durch Splenektomie geheilt.

2. Alle Symptome der Krankheit verschwinden nach der Splenektomie mit Ausnahme der zwei charakteristischen Symptome: Mikrozytose und herabgesetzte Resistenz. Beide diese persistieren, werden aber nach der Splenektomie bedeutend herabgesetzt.

3. Als allgemein splenoprive Symptome müssen aufgefaßt werden die unmittelbar nach der Splenektomie auftretende „Reaktion“ (Temperaturerhöhung, Albuminurie usw.) sowie gewisse spätere Veränderungen im Blutbilde (Jollykörperchen, Hyperleukozytose usw.).

4. Die Indikationen für die Splenektomie hängen wesentlich von der Leistungsfähigkeit des Patienten ab.

## Kapitel XIV.

### Pathogenese.

*La vie normale est un jeu délicat de forces contraires compensés, un équilibre, comme la vie pathologique est elle même une rupture passagère ou durable de cet équilibre normal.*

(Chauffard.)

Das Symptom des Ikterus können wir füglich aus unseren Erwägungen ausscheiden. Über seine rein sekundäre Bedeutung als eine Folge des abnorm erhöhten Blutzerfalles herrscht kein Zweifel. Es ist auch die Pathogenese des Ikterus bereits behandelt worden (Kap. VII). Wir be-

<sup>1)</sup> Mayo teilt in der betreffenden Arbeit mit, daß er 9 Fälle von chronischem hereditären hämolytischen Ikterus operiert hat, und daß alle im Laufe einer kurzen Zeit voll genesen sind. Nähere Mitteilungen über die Fälle selbst findet man in dem Berichte nicht.

schränken uns daher darauf, zu untersuchen, welches von den beiden anderen Kardinalsymptomen der Krankheit, die Veränderungen der roten Blutkörperchen oder die Milzgeschwulst in der Pathogenese die Hauptrolle spielt.

Es kann wohl als feststehend angenommen werden, daß die bestehende Anämie hämolytischer Natur sei, und daß sie auf dem erhöhten Zerfall der roten Blutzellen beruht. Man findet alle Zeichen einer vermehrten Hämolyse gleichzeitig mit den Zeichen einer kräftigen Regeneration. Zahlenmäßig ist die vermehrte Hämolyse durch die vermehrte Urobilinausscheidung in den Faeces erwiesen. Es herrscht weiterhin Einigkeit darüber, daß der erhöhte Blutzerfall hauptsächlich in der Milz stattfindet und nach Exstirpation derselben schwindet.

Es entsteht die Frage: Kommt der erhöhte Blutzerfall dadurch zustande, daß die Milz primär hyperaktiv und den Blutkörperchen gegenüber aggressiv ist,

oder dadurch, daß die Blutkörperchen primär minderwertig und weniger lebensfähig sind, und daher in vermehrter Menge in der Milz zugrunde gehen?

Im ersten Falle wäre die Krankheit in die Pathologie der Milz einzureihen, im zweiten Falle wäre sie als eine Krankheit der Blutzellen subsidiär des Knochenmarks anzusehen.

Die Ansichten über die Pathogenese der Krankheit waren stets sehr verschieden. Wilson (1890) gibt zu, daß er hinsichtlich der näheren Natur der vor beschriebenen Fälle sich „quite in the dark“ befindet. Minkowski (1900) schreibt: „Alles scheint darauf hinzudeuten, daß dieser Affektion eine besondere Anomalie in dem Umsatze des Blutpigmentes — vielleicht als Folge einer primären Veränderung in der Milz — zugrunde liegt.“ Er hält die Krankheit für eine Erkrankung der Milz, ohne jedoch näher auf die Frage einzugehen. In der Publikation der folgenden Jahre wird die Krankheit wiederholt als eine Leberkrankheit angesehen. Pick (1903) z. B. scheint sie als eine Art konstitutioneller Leberschwäche aufzufassen.

Chauffard (1907) brachte hier eine Änderung der Anschauungen zuwege. Indem er die speziellen Veränderungen im Blute nachweist, faßte er die Krankheit als eine Blutkrankheit auf, als ein primäres Leiden des Blutes, welches sich durch die Fragilität zu erkennen gibt. Er sagt hierüber „Ce, qui est congénital chez ces sujets et souvent héréditaire et familial, c'est la fragilité globulaire et leur vraie place nosologique n'est pas dans la pathologie hépatique ni biliaire, car leur ictère n'est que la manifestation seconde d'un état splénique et hématique, dont il dépend.“

Dies bedeutet, daß die Krankheit gewissermaßen als ein Knochenmarkleiden aufgefaßt wird, welches in der Bildung „fragiler“, wenig lebensfähiger roter Blutzellen resultiert. Die Rolle, welche Chauffard der Milz zuschreibt, ist sekundär, wenn auch aktiv. Die „fragilen“ roten Blutzellen werden der Annahme entsprechend in der Milz durch einen aktiven Prozeß ihrerseits haemolysiert. Dieser Standpunkt von Chauffard wird auch einigermaßen von Widal und seiner Schule (1907 und die folgenden Jahre) geteilt, indem die Fragilität als das primäre Glied in der Pathogenese angegeben wird, angeboren in den kongenitalen, erworben in den erworbenen Fällen. Der Milztumor gilt als sekundär, aber im Gegensatz zu Chauffard als rein passiv (spodogen), dadurch hervorgerufen, daß die „fragilen“ Blutkörperchen bereits im Blutstrom zugrunde gehen und erst dann von der Milz aufgefangen und vollständig zersetzt werden.

Für Chauffard sowohl als auch für Widal war die Haemolyse demnach eine Folge der Herabsetzung der Resistenz, welche hierdurch die Ursache ist sowohl

des Milztumors wie der Anaemie und des Ikterus. Die Krankheit wurde als eine Blutkrankheit aufgefaßt. In Gegensatz hierzu trat Gilbert; er versucht die Frage zu lösen durch Studien über experimentelle Toluylendiaminvergiftung, die bei Hunden ein dem chronischen hämolytischen hereditären Ikterus einigermaßen ähnliches Krankheitsbild ergibt. Hierdurch kommt er zu der Ansicht, die Milz in den Vordergrund als die prima sedes der Krankheit zu setzen und sie als die primäre Ursache der Hämolyse anzugeben. Die Milz ist das aktive, angreifende Organ für die passierenden gesunden Blutzellen, der Milztumor ist das anatomische Substrat der Hyperaktivität des Organes. Die Resistenzherabsetzung ist sekundär und hat seine Ursache in der Milz. Sie ist der Ausdruck einer Einwirkung der Hämolyse der Milz auf die passierenden Blutzellen, indem eine Hypersekretion der „Milzhaemolysine“ stattfindet.

Es ist klar, daß die Erfahrungen der letzten Jahre über die Erfolge der Splenektomie in die Diskussion einbezogen worden sind und hierzu beigetragen haben, hinsichtlich der Pathogenese der Krankheit die Milz stark in den Vordergrund zu stellen. Hierzu kamen noch andere Erfahrungen, unter anderem die, daß das Symptom der herabgesetzten Resistenz sich als nicht pathognomonisch für die Krankheit erwiesen hat. Die Tendenz ging in den letzten Jahren mehr in der Richtung, die Krankheit als eine Hypersplenie aufzufassen. Namentlich Eppinger hat in einer Reihe von Arbeiten über hypersplenische Zustände verschiedener Art dazu beigetragen, diesen Begriff auszugestalten und zu festigen. Eine Reihe verschiedener Krankheitsbilder: hämolytischer Ikterus, perniziöse Anämie, megalosplenische Lebercirrhosen (gewisse Fälle von Mb. Banti, Hanot'sche Cirrhose) wurden von ihm als aktive hypersplenische Zustände auf verschiedener Basis beruhend aufgefaßt. Für die erhöhte Haemolyse wird die vermehrte Urobilinausscheidung in den Faeces als Beweis geführt, ihre Ursache liegt in der Milz, was durch die kurative Wirkung der Splenektomie bewiesen erscheint. Was speziell den chronischen hereditären hämolytischen Ikterus anlangt, wird dieser augenscheinlich als eine primäre und aktive Hypersplenie aufgefaßt, derart, daß alle anderen Symptome in ein sekundäres Verhältnis zur Hypersplenie gesetzt werden. Den näheren Mechanismus bei der Hypersplenie sucht Eppinger in speziellen Zirkulationsverhältnissen in der Milz, die eine „Anschoppung der Milz mit roten Blutkörperchen“ bedingen.

Zu gleichen Resultaten kam Banti in einigen Arbeiten der letzten Jahre (1912—1913).

Den schwierigsten Umstand, welcher in dem Krankheitsbilde vorherrscht, bildet, wenn man den Überlegungen aller Forscher, die sich mit dem Gegenstande beschäftigt haben, folgt, die Herabsetzung der Resistenz. Dies findet man klar vorgeführt in einer zusammenfassenden, kritischen Studie von Daumann & Pappenheim (1914) über den hämolytischen Ikterus im Allgemeinen. In einer ausführlichen Arbeit von etwas theoretisch-spekulativer Art besprechen die Verfasser alle bestehenden Theorien und finden keine von ihnen voll zufriedenstellend. Ihre Überlegungen münden aus in einigen Formeln für erworbenen und angeborenen hereditären hämolytischen Ikterus, aus denen hervorgeht, daß sie die Hypersplenie als den Stützpunkt des Symptomkomplexes ansehen. Da jedoch die Erfahrung vorliegt, daß die Resistenzherabsetzung nicht verschwindet, wenn die Milz entfernt worden ist, sehen sie sich veranlaßt, neben der Hypersplenie noch andere Ursachen des Krankheitsbildes anzunehmen, so daß sie für die kongenitalen (hereditären) Fälle 3 primäre und zusammenwirkende Faktoren aufstellen:

1. primäre Hypersplenie,
2. primäre Resistenzherabsetzung,
3. primäre Leberschwächung,

eine Auffassung, welche jedenfalls mir ziemlich konstruiert erscheint.

Die angegebenen Theorien über die Pathogenese der Krankheit bilden wohl die hauptsächlichsten Punkte, und die in anderen Publikationen über



diesen Gegenstand zutage getretenen Anschauungen fallen alle innerhalb dieses Rahmens<sup>1)</sup>. Die gewöhnlich vertretene Erklärung scheint ständig die zu sein, daß die Fragilität etwas Primäres ist, daß demnach die Hypersplenie sekundär ist (z. B. Naegeli), aber auch die Theorie der primären Hypersplenie hat namentlich in den letzten Jahren viele Anhänger gewonnen.

Die Unklarheit in bezug auf die Pathogenese, welche sich in den verschiedenen Theorien abspiegelt, rührt zum Teile davon her, daß erst die letzten, der Splenektomie folgenden Jahre eine Reihe Erfahrungen ergeben haben, welche notwendig waren, um in die Frage tiefer einzudringen. Aber noch andere Umstände führten diese Unklarheit herbei. Man hat oft echte Krankheitsfälle mit anderen als „erworbene“ beschriebenen Fälle vermischt. Die Krankheit war demnach nicht klinisch scharf begrenzt, und entgegengesetzte Beobachtungen haben zur Verwirrung der Bilder noch beigetragen. Theoretisch hat man nie daran gedacht, daß kongenitale (hereditäre) und „erworbene“ Fälle nicht allein in bezug auf die Ätiologie, aber vielleicht auch der Pathogenese ganz verschieden sein können.

Außerdem schien man in zu weitgehendem Grade Schlüsse gezogen zu haben aus einer Reihe von Vergiftungen, durch welche man imstande war, Krankheitsbilder hervorzurufen, welche in gewissen Punkten Ähnlichkeiten aufweisen (Anämie, Ikterus, Resistenzherabsetzung, Milztumor) gegenüber dem chronischen hereditären hämolytischen Ikterus. Es ist immer ein gewisses Risiko, wenn man experimentell hervorgerufene Krankheitsbilder mit den in der Klinik vorkommenden vergleicht. Es zeigt sich dies deutlich in der Rolle, welche der experimentelle Toluyldiaminikterus bei Hunden in der Diskussion der Pathogenese des chronischen hämolytischen Ikterus des Menschen gespielt hat. Von Anfang an, besonders von Widäl und Gilbert und deren Schüler ständig mit dieser Krankheit (in jedem Falle mit der „erworbenen“) in Analogie gestellt, wurde diese Vergiftung später, z. B. von Daumann und Pappenheim, als ein auf verschiedene Organe, Blut, Leber, Milz, wirkendes Gift klassifiziert, welches wohl imstande ist, Krankheitsbilder hervorzurufen, die eine gewisse Ähnlichkeit mit dem beim Menschen vorkommenden chronisch hereditären hämolytischen Ikterus besitzen, hiervon jedoch in wesentlichen Punkten abweichen. Über die von Banti angeführte experimentelle Immunseraanämien können ähnliche Betrachtungen geltend gemacht werden. Der Mechanismus in den hierbei hervorgerufenen Krankheitsbildern läßt sich nicht klar durchschauen.

<sup>1)</sup> Ganz außerhalb des Rahmens fällt eine von Mc. Kely & Rosenbloom vertretene Theorie, in deren Folge die Ursache der Krankheit in einem Cholesterinmangel in Serum zu suchen wäre. In einem von ihm untersuchten (isoliertem Fall) wurde der Cholesteringehalt in Serum herabgesetzt gefunden. Da es bekannt ist, daß das Cholesterin gewissen Haemolytica gegenüber antihämolytisch wirkt, baut er darauf die etwas lose Theorie, daß die Krankheit zurückzuführen sei auf die mangelnde Hemmung gewisser vom Darne aufgesaugter hämolytisch wirkender Stoffe. Übrigens hat später Rosenthal keinen Cholesterinmangel nachweisen können.

Endlich vermißt man in der Regel ein klares Verständnis des Resistenzphänomens selbst. Es ist nicht gründlich genug erforscht, und man hat sich damit beruhigt, daß die herabgesetzte Minimalresistenz immer eine Resistenzherabsetzung in toto bedeutet hat. Man hat nicht immer, wie dies z. B. Grawitz (Klinische Pathologie des Blutes, Leipzig 1911, S. 192) hervorhebt, verstanden, daß herabgesetzte osmotische Resistenz der Blutzellen nicht eo ipso eine Herabsetzung der vitalen Resistenz bedeuten muß, wenn sie auch dies oft tut. Zum Schlusse aber wird die Unklarheit doch zumeist bedingt durch unsere mangelnde Kenntnis des normalen „Blutwechsels“ und derjenigen Faktoren, welche das Gleichgewicht zwischen dem normalen Blutzerfalle und der Bluterneuerung im Knochenmark bzw. der Milz bedingen.

Die nachfolgenden Betrachtungen gründen sich wesentlich auf rein klinische Beobachtungen und bilden einen Versuch, auf diesem Wege zu einem Resultate zu gelangen.

### Erwägungen über die Hypothese einer angeborenen herabgesetzten Vitalität der Blutkörperchen als primärer Krankheitsursache.

Die Hypothese möchte so formuliert werden, daß der gewaltige Zerfall der Blutkörperchen — der ja der fixe Punkt in unsern Erwägungen sein muß — dadurch zustande kommt, daß das Knochenmark nur imstande sei, wenig lebensfähige Blutkörperchen zu produzieren, die nach kurzem Dasein in der Zirkulation spontan zugrunde gingen. Die Ursache zu dem erhöhten Blutkörperchenzerfall sollte also in den Blutkörperchen selbst und nur in diesen liegen.

Bevor man die kurative Wirkung der Splenektomie auf die Krankheit kannte, müßte eine solche Erklärung naheliegen. Sie gab eine plausible Erklärung der speziellen Eigentümlichkeiten der Blutkörperchen, der Resistenzherabsetzung und der Mikrozytose, indem diese sich in diesem Falle als der Ausdruck der herabgesetzten vitalen Resistenz erklären ließen. Speziell die herabgesetzte osmotische Resistenz würde hierdurch eine passende Erklärung finden, gleichgültig, ob man sie auffaßte als dadurch entstanden, daß ein Teil der Blutkörperchen schon ab origine im Knochenmark weniger resistent wäre, oder dadurch, daß die Resistenzherabsetzung bei den Blutkörperchen erst während der Zirkulation hervorträte, wenn diese nämlich sich dem Tode näherten<sup>1)</sup>. Bei der vorliegenden kurzen Lebenszeit und dem raschen Blutwechsel würden ja immer in den einzelnen Blutproben relativ viele Blutkörperchen sein, die nahe vor ihrem Zerfall

<sup>1)</sup> Es wurde auf Seite 33 gezeigt, daß sich die bevorstehende Auflösung der Blutkörperchen beim Stehenlassen als eine zunehmende Resistenzherabsetzung zeigt, auf dieselbe Weise wie in Patientenblut. Dies gilt auch (Oluf Thomsen) bei steriler Aufbewahrung, so daß dies die Antolyse selbst sein muß, die sich so manifestiert.

stunden d. w. f. es müßte ein relativer Überschuß von Blutkörperchen mit herabgesetzter Resistenz vorhanden sein.

Die Erfahrungen über die Wirkung der Splenektomie mußten indessen dieser Hypothese Schwierigkeiten bereiten, und in Wirklichkeit läßt sie sich kaum — jedenfalls nicht in ihrer reinsten Form — länger vertreten.

In ihrer reinsten Form sagt die Hypothese, daß die Ursache des Blutkörperchenzerfalles in diesen selbst liege und daß die Rolle der Milz gegenüber den sie passierenden Blutkörperchen rein passiv sei. Die große Milz wäre nur aufzufassen als „ein Friedhof für die debilen Blutkörperchen“, sie abfiltriere nur diese, welche dann passiv — durch Autolyse — der endgültigen Destruktion verfielen. Aber in einem solchen Falle wäre die ja augenblickliche und eminente Wirkung der Splenektomie sehr schwer, ja unmöglich zu erklären. Warum hört der forzierte Blutkörperchenverfall augenblicklich nach dieser auf oder wird subsidiär gehemmt? Wenn man nicht annehmen will, daß in der Milz selbst etwas vorgehe, das direkt für die Blutkörperchen schädlich ist, muß man zu der Erklärungsmöglichkeit greifen, daß die Milz indirekt, über das Knochenmark, schädlich auf die Blutkörperchen einwirke. Also daß von der großen, blutgefüllten Milz eine Einwirkung auf das Knochenmark ausgehe, die bewirke, daß dessen hämatopoietische Funktion Schaden leide, so daß es noch minderwertigere Blutkörperchen produziere.

Eine solche indirekte Wirkung ist indessen hypothetisch, und wesentliche Stützpunkte für diese lassen sich mit unsern jetzigen mangelhaften Kenntnissen der gegenseitigen Korrelation zwischen Milz und Knochenmark nicht herbeischaffen.

Unsere Kenntnis der Faktoren, die den normalen Blutwechsel regulieren, ist noch zu gering. Doch kann vielleicht hervorgehoben werden, daß nach Exstirpation der normalen Milz eine Tendenz zu einer — allerdings nur vorübergehenden — Resistenzerhöhung vorhanden ist (vgl. später S. 140), gewiß bedingt durch die Produktion mehr resistenter Blutkörperchen. Die Erythropoese wird ja, wie oben besprochen, auch auf andere Weise durch die Milzexstirpation beeinflusst, indem der normale Abkernungsprozeß nicht ganz normal verläuft (Auftreten kernhaltiger roter Blutkörperchen, Jollykörper usw. im Blute). Andererseits erhält man in der Regel eine — auch nur vorübergehende — splenoprive Anämie (Müsser und Krumbhaar, Albrecht, Goldschmidt und Pearce, Pearce und Pepper, Warthin, Asher, Noguchi u. m.), was nicht damit stimmt, daß die Anämie bei chronischem hereditären hämolytischen Ikterus nach der Splenektomie so rasch behoben wird. Außerdem weiß man (vgl. z. B. Brinckmann), daß die splenopriven Symptome bei Milzfütterung ausbleiben oder vermindert werden.

Viel mehr weiß man indessen nicht. Das genügt, um zu zeigen, daß eine Korrelation von Milz zu Knochenmark besteht, aber als Grundlage für die Annahme, daß der Wegfall einer solchen Einwirkung der Wirkung der Splenektomie zugrunde läge, ist dies sehr wenig.

Will man doch die Hypothese verteidigen, müßte dies also in der Form sein, daß eine herabgesetzte Vitalität, eine angeborene kürzere Lebenszeit der Blutkörperchen der Ausgangspunkt in der Pathogenese und die Ursache eines beschleunigten Blutwechsels sei. Ein circulus vitiosus



bildete sich dadurch, daß von der großen mit zerfallenden Blutkörperchen überfüllten Milz ein schädlicher Impuls auf das Knochenmark ausginge, der beitrage, die Lebenszeit der Blutkörperchen noch mehr herabzusetzen.

Man könnte sich vielleicht einen solchen Impuls als ein Irritament auf das Knochenmark vorstellen, wodurch das Regenerationstempo noch weiter gesteigert würde, während andererseits die Blutkörperchen entsprechend weniger lebensfähig würden. Wenn die Splenektomie kurativ wirke und unter anderem die negative Balance, die ihren Ausdruck in der Anämie findet, aufhebe, müßte dies bedeuten, daß die Regeneration wohl langsamer geworden sei, aber die Lebenszeit der Blutkörperchen andererseits größer. Würde z. B. die Regeneration fünfmal langsamer, müßte die Lebenszeit der Blutkörperchen fünf oder mehrere Male länger werden. Der *Circulus vitiosus* wäre durchbrochen und eine Kompensation eingetreten, die Resistenzherabsetzung würde verbessert, aber nicht aufgehoben, was letzteres ja dem entspricht, was man nach der Splenektomie findet.

Eine solche Erklärung scheint mir doch künstlich. Nähere Einwände siehe später. Höchst unwahrscheinlich kommt mir namentlich vor, daß die Lebenszeit der Blutkörperchen ab origine nach der Milzexstirpation mehrere Male größer werden sollte. Der Gedanke an eine direkte von der Milz ausgehende schädliche Wirkung, zu dessen Erwägung wir jetzt übergehen wollen, erscheint mir leichter verständlich.

### Erwägungen über die Hypothese der Hypersplenie als primäre Krankheitsursache.

Die Hypothese, wie sie am häufigsten aufgestellt wird, geht dahin, daß der erhöhte Bluterfall dadurch zustande kommt, daß die Milz primär hyperaktiv und gegenüber den kreisenden — ursprünglich normalen und normal lebensfähigen — Blutzellen aggressiv ist. Sie hält zurück und hämolysiert aktiv so große Mengen, daß das Knochenmark trotz erhöhter Regeneration den Zerfall nicht zu kompensieren imstande ist. Die erhöhte Hämolysen müßte, da daselbst praktisch genommen keine globuliferen Zellen gesehen werden (vgl. das Kapitel über die pathologische Anatomie), extrazellulär (mit Hilfe gewisser Milzhämolysine?) vor sich gehen.

Die Hypothese würde eine zufriedenstellende Erklärung des vermehrten Bluterfalles bilden, und auch die augenblickliche und prompte Wirkung der Splenektomie wäre leicht erklärlich insofern, als hierdurch die Quelle oder korrekter die Hauptquelle der vermehrten Hämolysen entfernt würde.

Die herabgesetzte osmotische Resistenz könnte demnach so erklärt werden, daß schädigende Stoffe, Hämolysine, hauptsächlich von der Milz stammend, an einen Teil der kreisenden Blutzellen fixiert sind, deren Resistenz dann herabgesetzt wird. Wir haben ja vorher (siehe S. 52—54) gesehen, inwiefern eine solche Fixierung kleinerer Mengen verschiedener hämolytisch wirksamer Stoffe an eine Blutzellenmasse eine Herabsetzung der osmotischen Resistenz hervorrufen kann, die dasselbe Bild zeigt, wie jene beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus und weiter

(S. 26—27), wie die Formveränderung, die Mikrozytose<sup>1)</sup>, theoretisch als durch die Einwirkung gewisser Stoffe hervorgerufen aufgefaßt werden kann.

Es ließe sich auch erklären, daß die Resistenz nach der Splenektomie sich bessert, aber nicht normal wird und daß die Formveränderung gegen das Normale tendiert, ohne dieses doch gänzlich zu erreichen. Wir wissen ja, daß der Zerfall der Blutkörperchen nicht in der Milz allein vor sich geht, da derselbe bekanntlich nicht aufhört, auch wenn die normale Milz entfernt wird. Er findet augenscheinlich unverändert statt, da das Endprodukt des freigewordenen Hämoglobins, der Gallenfarbstoff, ständig ausgeschieden wird. Man muß demnach annehmen, daß der Blutkörperchenzerfall auch in anderen Organen stattfindet, hauptsächlich wohl in der Leber (die Kupfferschen Zellen), weiter vielleicht in den Lymphdrüsen, dem Knochenmark, wo man pigmenthaltige, eventuell globulifere Zellen vorfindet.

Der Begriff der Hypersplenie müßte dann weiter ausgedehnt und dahin verstanden werden, daß die erhöhte Hämolyse beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus durch ein System von Organen (Eppingers hepatolienales System) zustande kommt, unter denen die Milz das dominierende Organ ist. Wenn man durch die Operation die Milz entfernt, dann entfernt man zu gleicher Zeit die Hauptquelle der Hämolyse und kompensiert hierdurch den Zustand, man läßt jedoch den sonstigen Teil des hyperfunktionellen hämolytisch aktiven Organsystemes unberührt, und darin mußte man dann die Quelle der nach der Milzexstirpation verbleibenden verminderten Resistenz und Mikrozytose suchen.

Diese Hypothese, welche den Hauptsitz der Krankheit in die Milz verlegt, wirkt ansprechend, insoweit, als man hierdurch den augenblicklichen und dauernden Erfolg der Milzexstirpation besser zu verstehen vermag. Man muß aber darüber klar sein, daß sie an das hypothetische Vorhandensein gewisser Stoffe — der Organ- und speziell der Milzhämolysine — gebunden und darauf aufgebaut ist.

Wollen wir versuchen, uns darüber klar zu werden, welches Resultat die vielen Versuche, solche Stoffe nachzuweisen, ergeben haben:

Es zeigt sich, daß direkte Nachforschungen durch Extraktionsversuche negative Resultate ergeben haben. Es ist untunlich, auf die große Menge dieser Untersuchungen hier einzugehen. (Eine zusammenfassende Übersicht findet man bei Daumann und Pappenheim l. c. pag. 332 u. f.) Am besten ist das Verhalten bei der Milz untersucht worden. Aus der normalen Milz haben eine Reihe von Autoren hämolytisch wirkende Stoffe extrahiert, aber andere (Korschun und Morgenrot, Widal und Abrami und Brulé, Foix und Salin u. a.) haben mit denselben Methoden negative Resultate erhalten, und es zeigte sich, daß bei früheren Untersuchungen die Aufmerksamkeit nicht genügend darauf gerichtet war, daß die Extrakte vorerst vom frischen Organe stammen und auch in jeder Hinsicht frisch sein müssen, da im entgegengesetzten Falle auf Grund autolytischer Prozesse in der Regel hämolytisch wirkende Stoffe abgespalten werden von nicht spezifischer, lipoidartiger Natur. Die positive Extraktionserfolge scheinen (Friedmann, Widal, Gilbert) durch solche Ursache bedingt gewesen zu sein. Auch die aus anderen

<sup>1)</sup> Das Wort Mikrozytose deckt, wie früher erwähnt, nicht ganz die spezielle Form der Blutkörperchen, nämlich den verminderten Querdiameter zugleich mit der erhöhten Dicke. Es wird jedoch der Bequemlichkeit halber angewendet.

Organen ab und zu extrahierten hämolytisch wirkenden Stoffe scheinen von gleicher nicht spezifischer Natur gewesen zu sein.

Bei pathologisch vergrößerter Milz scheinen die Verhältnisse so zu liegen, daß man (Gilbert u. a.) bei der experimentellen Toluylendiaminvergiftung mit Anämie und Ikterus hämolytische Extrakte aus der Milz selbst im frischen Zustand gewinnen konnte. (Ioannovics & Pick konnten außerdem dieselben Stoffe in der Leber nachweisen.) Andere, z. B. Netousek, bekamen dagegen negative Resultate. Aus allen diesem Umständen ist es nicht zulässig, zu viel aus möglichen Funden bei einer Vergiftung schließen zu wollen, wenn man die Wirkungsweise nicht vollständig kennt.

Bei menschlichen Fällen von Hyperhämolyse soll Mohr (cit. v. Daumann und Pappenheim l. c. p. 338) hämolytisch wirkende Extrakte aus der Milz von Patienten mit perniziöser Anämie (Sektionsmaterial) dargestellt haben. Der betreffende Fund sagt jedoch kaum zu viel, wenn man bedenkt, daß man bei dieser Krankheit nach der eigentlichen Quelle der Krankheit geforscht hat, wobei man hämolytisch wirksame Extrakte aus den verschiedenen Organen dargestellt hat. Beim hämolytischen Ikterus fand ich nur eine Stelle besprochen, wo direkt nach Milzhämolysinen gesucht worden ist. Es sind dies Vaquez und Aubertin (cit. Chaliel l. c. p. 203), welche in dem von ihnen operierten (erworbenen) Falle Untersuchungen in der Weise anstellten, daß sie ein wenig von der pulpa splenica Meerschweinchen intravenös einspritzten. Da die Tiere Symptome vermehrter Hämolyse zeigten, schlossen sie daraus auf die Anwesenheit von Milzhämolysinen. Der betreffende Fund kann jedoch vielleicht verschiedenartig gedeutet werden.

In gleicher Weise, als man es einräumen kann, daß es möglich ist, daß die Hämolyse im Organismus auf die eine oder andere Art mit Hilfe von Hämolysinen vor sich geht, in gleicher Weise kann man auch sagen, daß durch Extraktionsversuche kein Beweis hierfür erbracht worden ist. Achard hat sicherlich recht, wenn er seine Untersuchungen über die hämolytische Wirkung der Milz und anderer Organextrakte dahin zusammenfaßt, daß es sich wahrscheinlich um hämolytisch wirkende Fettsäuren und andere nicht spezifische lipoide Stoffe handelt, und daß die hämolytische Wirkung der Organextrakte in vitro über die hämolytische Eigenschaft in vivo nichts sicheres ergibt und noch weniger über die Sekretion von Hämolysinen aussagt. Weiter kommt man auf diesem Wege kaum. Man könnte sich jedoch denken, daß die hämolytisch aktiven Organe ihre supponierten Hämolysine in den Kreislauf ausscheiden und daß sie daher im Blute nachzuweisen wären. Nachforschungen in dieser Richtung waren recht negativ, in jedem Falle unsicher.

Untersuchungen zum Nachweis solcher Körper — Autolysine — werden in groben Zügen derart ausgeführt, daß die Blutkörperchen bei Zimmertemperatur oder im Thermostaten mit dem Eigenserum des Patienten aufgestellt werden. Insofern Autolysine vorhanden sind, kommt es innerhalb einer gewissen Zeit zu einer mehr oder weniger starken Hämolyse im Probeglas (und stärker als im Kontrollglas). Einzelne Autoren geben an, sie hätten beim hämolytischen Ikterus Autolysine im Serum gefunden, z. B. Lüdke, der drei Mal während der „Krisen“ solche nachgewiesen haben will. Aus dem kurz gefaßten Berichte geht es jedoch nicht hervor, ob es sich um erworbene oder hereditäre Fälle gehandelt hat. Weiteres konnte Beckmann in einem hereditären Falle Autolysine nachweisen. Andererseits sind andere Autoren einig darüber, daß sich Autolysine im Serum von Patienten mit chronischem hereditärem Ikterus nicht vorfindet<sup>1)</sup>. Auch das von der paroxysmalen Hämoglobinurie bekannte Kältehämolysin ist trotz der Bestrebungen vieler Forscher in dieser Richtung (unter anderen Roth) bei der Krankheit nicht nachgewiesen worden.

<sup>1)</sup> Es soll hervorgehoben werden, daß der Umstand, daß einzelne Autoren (Elliot und Kanavel, Chauffard u. a.) glauben, leichte Hämoglobinnämie in ihren Fällen gefunden zu haben, nicht die Anwesenheit von Serumhämolysinen bedeuten muß.



Ich selbst konnte bei meinen Patienten nie autohämolytische Stoffe im Plasma finden, trotzdem alle daraufhin untersucht worden sind, aber ich hatte sicherlich nie Gelegenheit, sie während der Krisen zu untersuchen. Isolysine in geringerer Menge konnte ich dagegen selten in gleicher Weise wie Massaglia und Tarabini und Lüdke nachweisen, aber diese findet man öfters bei Patienten mit den verschiedensten Krankheiten, ja selbst bei gesunden Individuen, so daß man ihrem zufälligen Vorkommen beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus keine besondere Bedeutung beilegen muß.

Ich habe oft versucht, Blutkörperchen normaler Individuen mit dem Plasma von „Hämolytikern“ aufzustellen, um zu sehen, ob die Resistenz hierdurch herabgesetzt werde. Es geschieht dies zuweilen, aber dies bedeutet augenscheinlich bloß, daß Isolysine in geringer Menge vorhanden sind und man kann ganz dasselbe auch bei Benutzung anderer und ganz normaler Plasmen vorfinden.

Man könnte jedoch auch auf einem anderen Wege die Frage beleuchten, indem man nämlich die Resistenz der Blutkörperchen untersuchen würde vor und nach der Passage durch die verschiedenen Organe, speziell der Milz. Das könnte als die direkteste Art angesehen werden und würde gleichzeitig die Frage beantworten: „Wirkt die normale oder die pathologisch vergrößerte Milz herabsetzend auf die Resistenz der Blutzellen?“

Bei normalen Versuchstieren haben einige Autoren (Goldschmidt und Strisower) gefunden, daß das Blut der vena lienalis im Vergleiche mit dem Blute der arteria lienalis eine geringere Resistenz besitzt. Sie deuten diesen Befund in der Weise, daß die Milz auf die durchlaufenden Blutzellen durch die Hämolyse einwirkt. Andere Verfasser, z. B. Elliot und Kanavel, haben ganz gleiche Werte gefunden oder so geringe Differenzen, daß hieraus keine Schlüsse gezogen werden können, andere wiederum wie Chaliel und Charlet haben das Blut der vena lienalis in ihrer Resistenz leicht erhöht gefunden und erklären dies in der Weise, als ob die Milz die weniger resistenten Blutzellen aufzehren würde.

Unter pathologischen Verhältnissen hat Banti in den bereits besprochenen experimentellen Vergiftungen mit hämolytischen Seren eine Herabsetzung der Resistenz in der vena lienalis mehr ausgesprochen gefunden als in dem übrigen zirkulierenden Blute.

Die beste Aufklärung könnte man erhalten, wenn man die Verhältnisse direkt beim chronischen hämolytischen Ikterus studieren würde. Dies ist auch wiederholt geschehen. Banti fand bei einem Patienten mit „Splenomegalie hämolytique“ (c. e. erworbener hämolytischer Ikterus) die Resistenz des Blutes der vena lienalis unbedeutend niedriger — 1—2 Probegläser — als im peripheren Blute. In den Fällen von Elliot-Kanavel (hereditäre Fälle) wurde das während der Operation entnommene Blut der art. lienalis untersucht mit dem Resultate, daß die Grenze für die beginnende Hämolyse in dem venösen Blute etwas tiefer lag als in dem arteriellen. Es bestand daher eine vermehrte Resistenz im Milzvenenblut. Graf fand in seinem Falle die Resistenz im Milzvenenblute und im Blute einer Bauchvene, beide während der Operation entnommen, gleich.

Ich habe selbst bei den meisten meiner Patienten das Milzvenenblut in der Weise untersucht, daß ich nach der Operation die Klemmzangen in den Milzgefäßen geöffnet und das aus den Venen fließende Blut direkt aufgefangen habe. Ich fand zu Beginn, daß daselbst eine leichte spontane Hämolyse stattfand und daß die Resistenz bedeutend herabgesetzt war im Vergleich zu dem kurz vorher entnommenen Armvenenblute. Inzwischen überzeugte ich mich bald davon, daß wenn das Blut unmittelbar nach der Operation entnommen wurde, dieser Unterschied bald geschwunden ist, und daß je länger ich gewartet habe — die ersten Proben wurden 15—20 Minuten nach Entfernung der Milz entnommen — er immer deutlicher wurde. Dies dürfte indessen möglicher- und wahrscheinlicher Weise (s. pag. 32) zum Teil auf Koagulationsprozessen beruhen. Verlässliche Erklärungen kann man in dieser Weise nicht erhalten, unter anderem aus dem Grunde, daß während der Operation an der Milz sehr viel manipuliert wird und es wahrscheinlich ist, daß die in derselben befindlichen Blutzellen ein wenig mechanisch beschädigt werden und daß von der Pulpa beschädigte Blutzellen in das Venensystem gepreßt werden. Aber

selbst, wenn auf eine zufriedenstellende Art bewiesen werden könnte, daß die Resistenz im Milzblute herabgesetzt ist, so braucht dies nichts anderes zu sagen, als daß die Milz eine große Menge der schon vorher minder resistenten Blutzellen des Blutes in sich angesammelt hat. Sie ist sicherlich ein Reservoir für minder resistente Blutzellen, und man kann daher einen Teil von ihnen im Ablaufeblute erwarten.

Zum Schlusse könnte man erwarten, daß die Frage durch die Untersuchung der Resistenz vor und nach der Splenektomie näher beleuchtet werden könnte.

Bei normalen Individuen wird nach der Splenektomie oft eine Erhöhung der Resistenz angegeben. Das ist experimentell bei Versuchstieren von Botazzi, Dominici, Pel, Post, Karsner und Paerce, Sandaya u. a. nachgewiesen worden. Es handelt sich hier aber nur um kleine Unterschiede, da die Grenze für die beginnende Hämolyse so minimal verschoben werden kann, daß einige Verfasser überhaupt leugnen, irgendeine Veränderung nach der Splenektomie gesehen zu haben. Brissaud und Bauer wollen sogar eine vorübergehende Herabsetzung beobachtet haben nach einer Milzexstirpation. Dagegen rückt die Grenze für die totale Hämolyse etwas nach abwärts und dies scheint ein zwar vorübergehender, doch ziemlich konstanter Befund zu sein.

Bei Menschen wurden Untersuchungen bei Individuen gemacht, wo auf Grund einer traumatischen Milzruptur oder anderer Milzerkrankung die Splenektomie gemacht wurde. Einige fanden die Resistenz wie bei den Versuchstieren leicht erhöht, andere, z. B. Hirschfeld, hat ein normales Verhältnis festgestellt. Ich habe selbst vier Fälle traumatischer Milzruptur mit wiederholten Untersuchungen durch kürzere oder längere Zeit nach der Milzentfernung verfolgt und habe gefunden, daß in der ersten Zeit nach der Operation die Resistenzbreite größer war, indem die Grenze für beginnende Hämolyse ein wenig nach oben sich verschoben hat, während die Grenze für totale Hämolyse deutlich nach unten rückte. Die Verhältnisse waren einigermaßen gleich denen, wie man sie z. B. bei manchen post-hämorrhagischen Anämien vorfindet und es fanden sich auch reichliche Blutungen aus den Rupturen vor. Je längere Zeit verlief, umsomehr näherte sich die Resistenzbreite der normalen. Bei zwei Patienten, die wegen Mbus. Banti splenektomiert wurden, fand man ein ähnliches Verhalten wie bei den wegen traumatischer Milzruptur Operierten. Es scheint demnach, daß nach der Exstirpation der normalen Milz eine, wenn auch nicht bedeutende Tendenz zur Steigerung der Resistenz besteht und es verbleibt nun die Frage, ob dies auf den Entfall der Milzhämolsine zurückzuführen sei. Dies ist möglich, aber es ist ebenso wahrscheinlich, daß es sich um eine Regenerationserscheinung handelt. Wir sahen ja früher, daß in den ersten Tagen nach der Milzexstirpation eine geringe Veränderung in der Funktion des Knochenmarkes sich eingestellt hat mit dem Auftreten von Jollykörperchen u. a. (gleichwie es, wie ich wiederholt beobachtet habe, zu leichter Makrozytose kommt), so daß man die leichte Resistenzserhöhung nach der Exstirpation der normalen Milz auf diesem Wege erklären könnte.

Resümieren wir diese Beobachtungen, müssen wir vorläufig sagen, daß sie uns nicht gestatten, etwas Sicheres in bezug auf die Anwesenheit eventueller Milzhämolsine auszusprechen, weder unter normalen noch unter krankhaften Verhältnissen, aber andererseits muß in Betracht gezogen werden, daß die vermuteten Hämolsine ihre Wirkung auch später, im kreisenden Blute, ausüben könnten, so daß diese nicht schon im Milzblute nachgewiesen werden kann. Es ist dies auch das Wahrscheinlichste, da doch die meisten Hämolsine eine gewisse Zeit haben, ehe sie wirken, und es ist dies ein wichtiger Punkt, der hervorgehoben werden muß. Es dürfte wohl so sein, daß die vermuteten Hämolsine an die Blutzellen während ihrer Passage durch die Milz fixiert werden und ihre Wirkung erst später im Kreisläufe ausüben.

Also: „Milzhämolytine“ (und andere „Organhämolytine“) sind gedachte Stoffe, die möglicherweise bestehen, aber die nie mit aller Sicherheit erwiesen wurden, und wir können demnach auf diesem Wege keine Stütze für die Hypothese finden.

Da also die Milzhämolytine hypothetische Stoffe sind, müssen wir sehen, ob es andere Erklärungsmöglichkeiten der Veränderungen der Blutkörperchen gibt, wenn wir gleichzeitig an der Hypothese der Hyper-splenie festhalten.

Theoretisch wäre es dann auch denkbar, daß die Veränderungen, die osmotische Resistenzherabsetzung und die Mikrozytose, Regenerationsphänomene repräsentierten. Das Knochenmark arbeitet ja forciert, nach der Hypothese also um die Destruktion der Blutkörperchen in der Milz zu kompensieren, und man könnte sich denken, daß dies in der Produktion einer speziellen Type von Blutkörperchen resultiere. Die Umstände sind ja ganz besonders, indem das Knochenmark kongenit und permanent auf die gewaltige Regeneration eingestellt ist, so daß es nicht so fern liegt, etwas derartiges anzunehmen. Wir wollen später diese Erklärungsmöglichkeit näher diskutieren.

Wir wollen nur anführen, daß auch das pathologisch-anatomische Bild uns keine sichere Hilfe bei der Entscheidung bietet, ob die Rolle der Milz den kreisenden Blutkörperchen gegenüber eine aggressive, schädigende ist. Man sieht eine mächtige Hyperämie der Pulpa und eine Hyperplasie des Pulpagewebes. Die Megalosplenie ist ohne Zweifel der anatomische Ausdruck einer funktionellen Hypersplenie und ist nicht bedingt in anderen, z. B. entzündlichen Veränderungen im Gewebe der Milz, dagegen ist es aber nicht möglich, zumindest nicht bei dem derzeitigen Stande unseres Wissens, auf pathologisch-ätiologischem Wege zu entscheiden, ob die Hypersplenie primärer oder sekundärer Natur ist. Wir können aus dem vorliegenden Bilde nicht entscheiden, ob die Milz hyperaktiv ist, weil ihr abnorm viel vital herabgesetztes Material zugeführt wird oder ob sie vital normalen Blutkörperchen gegenüber hyperaktiv ist. Wir können nicht sehen, ob die Milz schwächliche Blutkörperchen abfiltriert hat, die autolytisch zugrunde gehen oder ob die Milz überhaupt die Blutzellen aufzufangen und aktiv zu destruieren trachtet. Mit anderen Worten: liegt die Ursache der Überfüllung der Milz mit Blutkörperchen in diesen letzteren oder ist etwas Eigenes in der Milz vorhanden?<sup>1)</sup> Das anatomische Bild scheint gleich zu sein bei den verschiedenen Zuständen mit stark vermehrtem Blutzerfalle, z. B. beim erworbenen hämolytischen Ikterus oder bei der perniziösen Anämie, der Schwangerschaftsanämie u. dgl., wenn diese mit einem großen Milztumor einhergehen. Die früher beschriebenen Bilder mit der mächtigen Blutüberfüllung in den Interstitien gleichzeitig mit den relativ blutleeren Sinus scheinen demnach für den chronischen hereditären hämolytischen Ikterus nicht spezifischer zu sein, scheinen

<sup>1)</sup> Wie schon vorher erwähnt wurde, fehlt es in hohem Grade an histo-pathologischen Untersuchungen der Milz. Großes Interesse würden vergleichende Studien über verschiedenartige hypersplenische Zustände darbieten.



vielmehr oder minder ausgeprägt bei allen hyperhämolytischen Zuständen vorzukommen. Wenn man dies beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus am meisten ausgeprägt findet, darf man sich darüber nicht wundern, da der erhöhte Blutzerfall hier am kräftigsten und von der Geburt an vorhanden ist. Das Bild spricht vermutlich dafür, daß die Hämolyse hauptsächlich in den Interstitien vor sich geht<sup>2)</sup>.

Alles in allem sind die Veränderungen in der Milz mehr quantitativer als qualitativer Art, was wohl darauf zu deuten scheint, daß man es mit einer krankhaften Erhöhung physiologischer Prozesse zu tun hat.

### Zusammenfassung.

Aus dem Gesagten ersieht man, daß es schwierig und bei dem Stande unseres Wissens vielleicht kaum möglich ist, die Frage der Pathogenese der Krankheit vollkommen zu entscheiden, was sich ja auch darin abspiegelt, daß die einzelnen Verfasser verschiedenen Theorien huldigen.

Die hauptsächlichste Schwierigkeit, eine Entscheidung zu treffen, ist unsere mangelnde Kenntnis des Mechanismus des normalen Blutwechsels. Wir wissen, daß ständig und lebhaft ein Zerfall der roten Blutzellen vor sich geht, hauptsächlich und zum größten Teil in der Milz, aber wahrscheinlich zum geringen Teil auch in anderen Organen. Man muß annehmen, daß die ältesten, weniger lebensfähigen und debilen Blutzellen in den betreffenden Organen speziell in der Milz aufgefangen und aufgelöst werden, die Art jedoch, wie dies geschieht, kennen wir nicht. Nur in einem verschwindenden Teil — allenfalls beim Menschen — scheint dies auf phagozytärem Weg durch Erythrophagen zu geschehen, im großen und ganzen findet es extrazellulär statt, aber ob die Milz (oder die anderen Organe) aktiv hierbei behilflich sind, wissen wir nicht.

Es ist klar, daß es bei dieser mangelnden Kenntnis schwierig ist, einen krankhaften Zustand zu erklären, der wie der vorliegende, augenscheinlich als eine krankhafte Erhöhung eines physiologischen Prozesses bezeichnet werden kann, als eine Gleichgewichtsstörung, wodurch ein erhöhter und beschleunigter Blutwechsel besteht.

Persönlich huldige ich der liënaalen Theorie und bringe mit einem gewissen Vorbehalt folgende nähere Ausformung vor, die für mich am besten die vorliegenden Tatsachen sammelt und umfaßt:

<sup>2)</sup> Von Interesse ist die Mitteilung von Graf, daß in seinem Falle die Blutzellen in den Interstitien ein „ausgelaugtes“ Aussehen hatten. Ich selbst konnte etwas Ähnliches nicht beobachten.

Es ist bemerkenswert, daß in der Regel keine globuliferen Zellen und ebenso in der Regel nur eine ganz geringe Menge Pigment gesehen wird, so daß man daher nicht, wie z. B. Naegeli in einer vor kurzem erschienenen Arbeit über perniziöse Anämie, aus den Befund von mangelnden globulifernen Zellen den Schluß ziehen darf, daß eine vermehrte Hämolyse nicht vorhanden sei.

Ich stelle mir die Hypersplenie als etwas primäres (und angeborenes) vor und denke mir sie auf die Weise wirkend, daß die Milz, die normal nur die debilen Blutkörperchen abfiltriert und hämolyisiert, in ihrem hyperaktiven Zustand übers Ziel schießt und ihre Wirksamkeit auf Blutkörperchen ausdehnt, die bei normalen Verhältnissen noch längere Zeit hätten zirkulieren können.

Ob man sich den näheren Mechanismus bei der Aggressivität der Milz gegenüber den Blutkörperchen vorstellen soll als wirkend mit Hilfe einer „Hypersektion von Milzhämolsinen“ oder als etwas, das in Verbindung steht mit speziellen Zirkulationsverhältnissen in der Milz, durch welche die Blutkörperchen leichter in die Pulpa selbst gelangen (Eppinger), lasse ich dahingestellt.

Ein sekundäres Glied in dem hypersplenischen Zustand ist die Hyperaktivität im Knochenmark. Diese muß in naher Beziehung zur Blutdestruktion oder zur Hyperaktivität der Milz stehen, fürs erste quantitativ dadurch, daß sie von dieser stimuliert und vorwärts gejagt wird, (was ich u. a. daraus schließe, daß die Hämatopoese sofort nach der Splenektomie in ein ruhigeres Tempo verfällt, da man im entgegengesetzten Fall nach dieser eine weit kräftigere Steigerung in der Anzahl der Blutkörperchen erhalten würde). Zweitens qualitativ dadurch, daß sie in eine bestimmte Regenerationstypen einschlägt, in welcher die osmotische Resistenzherabsetzung und die Mikrozytose als charakteristische Glieder zu betrachten sind.

Was schließlich den hypersplenischen Zustand auslöst, ob dies etwas in der Milz selbst oder etwas anderes tiefer liegendes ist, das normal die Funktion der Milz reguliert, oder aber der Wegfall von etwas anderem tiefer liegendem, das normal diese reguliert (hemmt), sei dahingestellt.

Auf diese Auffassung der Blutkörperchenveränderungen, speziell der osmotischen Resistenzherabsetzung als ein rein sekundäres Regenerationsphänomen, bin ich u. a. durch die auf S. 51 erwähnten Versuche geführt worden, welche zeigten, daß eine forcierte Regeneration nach akuten Blutungsanämien in einer gewissen osmotischen Resistenzherabsetzung resultieren kann, aber sie gibt mir außerdem die Erklärung für gewisse sonst schwer verständliche Umstände, u. a. den, daß nicht sofort oder ganz kurz nach der Splenektomie eine entscheidende Veränderung in der Resistenz eintritt, was man doch erwarten sollte, wenn die Resistenzherabsetzung davon herrührte, daß von den Zellen in der Milz ein Hämolsin abgesondert werde. Daß die Blutkörperchenveränderungen nach der Splenektomie sukzessiv herabgesetzt werden, ohne doch ganz zu verschwinden, läßt sich dagegen ungezwungen auf die Weise erklären, daß die Regeneration nun in ein ruhigeres Tempo verfällt und daher nach dem normalen Regenerationstyp tendiert, daß sie diesen nicht ganz annimmt, daran ist nichts Merkwürdiges, da das Knochenmark ja kongenit und permanent auf die spezielle Type

eingestellt war und sich daher wohl an diese gewöhnt hatte. Interessant in diesem Zusammenhang ist, daß man bei den erworbenen Formen des hämolytischen Ikterus (s. unten) nach der Splenektomie oft ein Zurückkehren zu der normalen Regenerationstypen sehen soll.

Daß die nach der Splenektomie restierende osmotische Resistenzherabsetzung nicht der Ausdruck für eine vitale Resistenzherabsetzung bei diesen sein kann, schließe ich aus folgendem — für meine Auffassung überhaupt sehr wichtigen — Raisonnement: Nach der Splenektomie scheint die Blutdestruktion, also der Blutwechsel, voll normale Werte zu erreichen. Es liegen Untersuchungen (vgl. S. 120) von Eppinger und von amerikanischen Forschern vor, die zu zeigen scheinen, daß die Urobilinausscheidung, die ja also ein Ziel des Blutwechsels ist, nach der Splenektomie nicht mehr erhöht ist. Die Methodik dieser Untersuchungen kann möglicherweise kritisiert werden, aber falls die Resultate richtig sind, so zeigt dies, daß der Blutwechsel nach der Splenektomie nicht länger erhöht ist, woraus man m. E. schließen kann, daß die nach der Splenektomie restierende osmotische Resistenzherabsetzung nicht der Ausdruck für eine vitale Resistenzherabsetzung oder eine kürzere Lebensdauer der Blutkörperchen sein kann. Man fragt sich dabei, ob überhaupt die osmotische Resistenzherabsetzung in der Pathogenese so viel zu bedeuten hat, oder ob sie nicht eher in sekundäres Symptom ist, z. B. eine Regenerationstypen repräsentiert, die für hypersplenische Zustände charakteristisch ist<sup>1)</sup>.

Interessant ist es zu sehen, wie eine Reihe verschiedenartiger krankhafter Zustände mit Hyperhämolyse und hypersplenischem Syndrom osmotische Resistenzherabsetzung aufweisen, wodurch man ja den Eindruck bekommt, daß dies etwas ist, das mit zu dem Syndrom gehört und ein integrierender Teil von diesem ist. So sieht man ja, wie gewisse Fälle von perniziöser Anämie mit mehr hervortretender Hämolyse Milzvergrößerung und osmotische Resistenzherabsetzung zeigen. Dasselbe gilt für gewisse Fälle von Schwangerschaftsanämie, syphilitischer Anämie, augenscheinlich gewisse Fälle von Mb. Banti und megalosplenischer Lebercirrhose außerdem alle Fälle von „idiopathischem“ erworbenem hämolytischen Ikterus.

Es ist unwahrscheinlich, daß der hypersplenische Zustand in allen diesen Fällen durch denselben Mechanismus ausgelöst wird, in einigen Fällen ist er vermutlich sekundär und ausgelöst von einem primären Knochenmark-Blutkörperchenleiden, aber ist der hypersplenische Zustand erst in Gang gebracht, so stelle ich mir vor, daß die Korrelation zwischen der Blutdestruktion und der Hämatopoese auf eine solche Weise wirkt, daß das forcierte Knochenmark in eine bestimmte Regenerationstypen geleitet wird, in welcher u. a. die osmotische Resistenzherabsetzung ein Glied ist.

<sup>1)</sup> Daß die betreffenden Blutkörperchenveränderungen ungünstig sind, so daß sich hier bis zu einem gewissen Grad ein *circulus vitiosus* bildet, ist ja möglich. Im übrigen kann ich nicht mehr sehen als daß Beweise dafür, daß sie ungünstig seien, fehlen.



In einer früheren Ausgabe dieses Buches (Kopenhagen 1918) hatte ich meine Schlußerwägungen auf eine etwas andere Weise geformt. Ich hatte wohl die Möglichkeit besprochen, die Veränderungen der Blutkörperchen als Regenerationsphänomene zu erklären, aber doch, angesteckt von den gangbaren Anschauungen, mich für die Erklärung mit Organhämolysinen speziell Milzhämolysinen als Ursache der Veränderungen als die wahrscheinlichste entschieden.

Wenn ich jetzt vorziehe, diese als Regenerationsphänomene zu erklären, meine ich dies zum Teil als eine Arbeitshypothese, indem ich geglaubt habe, daß dies fruchtbar sein könnte.

Wenn die vorgebrachte Anschauung über die Blutkörperchenveränderungen, speziell die osmotische Resistenzherabsetzung als sekundäre Regenerationsphänomene Beifall finden und weiter unterbaut werden könnten, wäre hierdurch eine Reihe von Schwierigkeiten für das Verständnis des Krankheitskomplexes entfernt. Eppinger läßt in seinen theoretischen Erwägungen die Resistenzveränderungen bei Seite und schreibt, daß seine Theorie „mit vielen Tatsachen im Einklang steht, aber den Befund der veränderten Resistenz der roten Blutkörperchen unberücksichtigt läßt“. Was zu einer Klärung der Frage über die Natur der Resistenzherabsetzung beitragen kann, würde auch zu einer Klärung der Pathogenese beitragen.

Ein sicheres Fundament für die erwähnte Erklärung würde, wie oben ausgeführt, gewonnen werden können, wenn man mit einwandfreier und zuverlässiger Methodik bekräftigen kann, daß der Blutwechsel nach der Splenektomie trotz der restierenden Resistenzherabsetzung nicht beschleunigt ist. Man könnte dann in der restierenden Resistenzherabsetzung nicht den Ausdruck für eine kürzere Lebenszeit der Blutkörperchen sehen. Hier ist der Punkt, wo neue Untersuchungen von Wert wären.

#### Resumé:

1. Der feste Punkt der Pathogenese ist der stark vermehrte Blutzerfall oder — wenn man sagen will — der stark erhöhte und geförderte Blutwechsel.

2. Die Ursachen hiervon könnten theoretisch in einer herabgesetzten Lebensdauer der Blutzellen gesucht werden (d. h. die Krankheit wäre hauptsächlich ein Knochenmarksleiden) oder in einer Hyperfunktion der hämolytischen Organe im Organismus (d. h. die Krankheit wäre hauptsächlich ein Milzleiden, eine aktive Hypersplenie).

3. Die Schwierigkeit zwischen diesen beiden Möglichkeiten zu wählen, liegt fürs erste in unseren mangelhaften Kenntnissen der Milzfunktion und der Faktoren (des Mechanismus), welche den normalen Blutwechsel regulieren, sowie in der Unsicherheit in der Auffassung der Blutkörperchenveränderungen, speziell der Natur der osmotischen Resistenzherabsetzung.

4. Mit Vorbehalt bringt der Verfasser folgende Hypothese vor:

Die Krankheit muß als eine Gleichgewichtsstörung im normalen Blutwechsel verursacht durch eine primäre und aktive Hypersplenie definiert werden. Die Veränderungen der Blutkörperchen (die osmotische Resistenzherabsetzung, die Mikrozytose) sind sekundäre Regenerationsphänomene und Glieder in einer für die Hypersplenie charakteristischen Regenerationstypen.

## Kapitel XV.

### Ätiologie.

Ihrem ganzen Charakter zufolge erscheint die Krankheit als eine sog. heredo-familiäre Krankheit oder eine erbliche Krankheit<sup>1)</sup>. Die Frage über deren Ätiologie fällt da zusammen mit dem Probleme über den Ursprung solcher Krankheiten im allgemeinen, sogar mit dem Probleme über das Entstehen neuer erblicher Eigenschaften überhaupt.

Diese Klassifizierung der Krankheit setzt voraus, daß deren hereditäres Auftreten der Ausdruck einer echten Erbschaft ist. Als falsche Erbschaft wird die Übertragung durch Ansteckung verstanden, ferner die Entwicklung anscheinend ererbter Eigenschaften auf Grund der Beeinflussung durch äußere Faktoren (Erziehung, gemeinschaftliche Lebensbedingungen usw.), wobei der Nachkomme gewisse Eigenschaften mit den Eltern gemeinsam haben kann.

Daß das erbliche Auftreten der Krankheit ein Ausdruck der Ansteckung sein könnte, ist undenkbar. Dies würde beinhalten, daß die Krankheit eine Infektionskrankheit sei, was sicher schon aus dem Grunde abzuweisen ist, weil eine Infektionskrankheit kaum vom kranken Vater durch eine gesunde Mutter übertragen werden könnte, so wie man dies bei der Vererbung des chronischen hereditären hämolytischen Ikterus sehen kann. (In den Familien S, R, G, A und H habe ich die Mutter der kranken Kinder untersucht und bei ihnen weder klinisch noch hämatologisch Zeichen der Krankheit gefunden.)

Daß die Krankheit durch echtes Erbe bedingt ist, kann kaum bestritten werden. Aber es wäre denkbar, daß neben dem erblichen Momente zu gleicher Zeit ein anderes exogenes Moment hinzutreten würde, welches die Krankheit auslöst. Wenn die Tuberkulose erblich ist, beruht dies darauf, daß man eine der überall vorhandenen Infektion gegenüber geringere Widerstandskraft vererbt. Man erbt die Disposition zur Krankheit. In gleicher Weise wäre es denkbar, daß man die Disposition zum chronischen hereditären hämolytischen Ikterus erben würde, daß aber andere exogene Momente die Krankheit zum Ausbruche bringen müßten.

<sup>1)</sup> In der folgenden Auseinandersetzung stütze ich mich zunächst auf die schon angeführten Arbeiten von W. Johannsen. S. außerdem z. B. Bauer „Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten“, Berlin 1921 und Bing „Kongenitale, heredo-familiäre und neuromuskuläre Erkrankungen in Mohr & Stähelin, Handbuch der inneren Medizin. V. 1912.

Die Wahrscheinlichkeit spricht jedoch nicht für diese Annahme. Rein abgesehen davon, daß ein exogenes Moment nie gefunden wurde, weist das ersichtlich kongenitale Auftreten der Krankheit und deren ganzer gesetzmäßiger Erblichkeitstypus entschieden dahin, daß hier echte erbliche Krankheit vorliegt, d. h. daß die Krankheit selbst die erbliche Eigenschaft darstellt.

Entsprechend dem einfachen Erbtypus müssen wir uns vorstellen, daß es sich um die Änderung eines einzelnen Faktors im Gepräge der Anlage handelt. Als Folge dieser Änderung tritt die erbliche Eigenschaft hervor. Wie man einen solchen Faktor sich vorstellen oder benennen will, hängt ja davon ab, wie man sich die Pathogenese vorstellt. Ob man sich diese denkt in Relation stehend zur Milz oder etwas anderem, z.B. zur Regulierung des Blutwechsels des Organismus, ist eine offene Frage<sup>1)</sup>.

Wir gehen davon aus, daß diese Auffassung der Krankheit als einer echten erblichen Krankheit richtig ist. Und ausgehend von den gegenwärtigen Vorstellungen über Erbe und Erbllichkeit können wir sagen, daß die Krankheit auf Veränderungen im Anlagegepräge des Individuums beruht, Veränderungen, die entweder in den Geschlechtszellen, von welchen das Individuum abstammt, selbst entstanden oder an diese vererbt worden sind. Die Krankheit hat, erblich gesehen, denselben Charakter wie alle neuauftretenden, erblichen Eigenschaften, nur mit dem Unterschied, daß die Variation hier eine für das Individuum unzweckmäßige Richtung hat, „krankhaft“ ist.

Um die Krankheit zu schaffen, bedarf es vielleicht einer, vielleicht mehrerer zusammentreffender Veränderungen im Anlagegepräge. Die Veränderungen können eine oder mehrere Erbfaktoren umfassen und die Verhältnisse können sehr kompliziert sein. Aber unter allen Umständen zeigt die erbliche Krankheit, daß an einem oder dem anderen Zeitpunkt gewisse Veränderungen in dem Anlagegepräge einer oder mehrerer Geschlechtszellen vor sich gegangen sind. Dies ist durch „Mutation“ geschehen. Die Veränderungen sind also da und verschwinden nicht, sondern vererben sich gesetzmäßig weiter durch die Generationen.

Wie erwähnt, deuten die Umstände darauf, daß die Erbllichkeitsverhältnisse bei dem chronischen hereditären hämolytischen Ikterus recht einfach sind, möglicherweise auf dominanten Veränderungen eines einzelnen Erbllichkeitsfaktors beruhend. In diesem Falle zeigt sich die Krankheit schon bei dem mutierten Individuum.

Die Ursachen zu den Veränderungen im Anlagegepräge der Geschlechtszellen liegen noch im Dunklen. In seinem Buche über Erbllichkeit schreibt Johanness: „Am häufigsten sind neue Lebenstypen durch Mutation ‚von sich selbst‘ entstanden, wenn man diesen Ausdruck gebrauchen will

<sup>1)</sup> Wie bekannt sind einige Erbllichkeitsforscher (z.B. Nilsson-Ehle), der Anschauung, daß neue erbliche Eigenschaften als Verlustmutation entstehen. Es geht etwas im Anlagegepräge verloren. Einer solchen Anschauung läge es nahe, sich die erbliche Eigenschaft als Verlust eines Hemmungsfaktors für den Blutwechsel vorzustellen.



als Ausdruck dessen, daß die Kenntnis der ursächlichsten Verhältnisse noch fehlt. Wir wissen nicht, warum Geschlechtszellen, Sprößlinge oder nur bestimmte Organe plötzlich ein geändertes Anlagsgepräge aufweisen, wenn die äußeren Verhältnisse nichts Besonderes darbieten und die überwiegende Mehrzahl der Organismen ihr Anlagsgepräge unverändert festhält.“

Verschiedene Erblichkeitsforscher sind, wie erwähnt, geneigt, die Mutation als den Ausdruck für den Verlust von Elementen des Anlagsgepräges (Verlustmutationen) oder anderer Störungen in dem komplizierten Prozesse der Bildung und Vereinigung der Geschlechtszellen anzusehen. Die Ursachen solcher Keimänderungen sind demnach unbekannt. Von der Erfahrung ausgehend, daß man experimentell durch exogene Einwirkung verschiedener Art Änderungen im Anlagegepräge gewisser Geschlechtszellen, Keimbeschädigungen, zustande bringen konnte, dachte man sich, daß exogene Einflüsse auch eine Rolle spielen könnten bei der in der Natur entstandenen Mutation. Aus diesem Grunde wurden oft Alkoholismus, Syphilis usw. der Eltern beschuldigt, in Ursachsverhältnissen mit den erblichen Krankheiten zu stehen. Beweise hierfür liegen jedoch nicht vor. Auch beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus läßt sich etwas Ähnliches nicht beweisen. Die isolierten Fälle, die anscheinenden „Stammväter“, entstehen, ohne daß äußere Verhältnisse irgend etwas Gemeinsames oder Bemerkenswertes darbieten würden.

Zuweilen wird angeführt, daß verschiedene krankhafte Zustände, speziell Syphilis Anlaß geben kann zur Entwicklung der Krankheit. Es verhält sich hier derart, daß eine Reihe als „erworbener hämolytischer Ikterus“ mitgeteilter Fälle eine solche Ätiologie (Malaria, Syphilis) zu besitzen scheinen. Das ist in jedem Falle ein ganz anderes Verhältnis, auf das ich noch zu sprechen kommen werde. Beim Auftreten der hereditären Fälle hat man mit Sicherheit solche ätiologische Faktoren nie nachweisen können. Der Einzige, der in hereditären Fällen Syphilis als Ursache annimmt, ist Guizetti. Es ist möglich, daß die betreffende Familie durch mehrere Generationen syphilitisch infiziert war und gewisse pathologisch-anatomische Veränderungen darauf hindeuten, aber selbst in diesem Falle kann man eher annehmen, daß hier ein zufälliges Zusammentreffen vorliege.

Der Begriff konstitutionell hat im Verlaufe der Zeiten im allgemeinen medizinischen Sprachgebrauch keine feste und gleichartige Definition besessen. Unter Konstitution muß man alle schon im Befruchtungsaugenblick bestimmten Eigenschaften und Indikationen verstehen, im Gegensatz zu allen späteren — intra — und extrauterine, durch äußere Einflüsse entstandenen, erworbenen Eigenschaften, oder, wie sich z. B. Bauer ausdrückt, „die Summe der durch das Keimplasma übertragenen, schon im Momente der Befruchtung bestimmten Eigenschaften des Organismus“. Konstitution ist demnach ein für das Einzelindividuum fester und im voraus gegebener Begriff.

Konstitution und Erbe stehen einander nahe. Die Konstitution ist in der Keimzelle vorausbestimmt und ist abhängig von der Summe der Elemente des Anlagsgepräges; sie wird aber gleichzeitig durch gewisse Änderungen im Anlagsgepräge bestimmt, da solche entsprechende Änderungen die Konstitution bedingen. „Konstitutionell“ ist ein weiterer Begriff als

„ererbte“, denn ersterer umfaßt zugleich die auf Keimveränderung beruhenden Eigenschaften. Dadurch werden erbliche Krankheiten echte Konstitutionsanomalien.

In diesem Sinne ist der chronische hereditäre hämolytische Ikterus eine echte Konstitutionsanomalie. Nach den Kenntnissen, welche wir vorläufig über die Pathogenese haben können, ist sie als eine funktionelle Konstitutionsanomalie zu bezeichnen, selbst wenn die Grenze zwischen morphologisch und funktionell hier wie anderwärts schwierig ist<sup>1)</sup>.

**Resumé:** 1. Der chronische hereditäre hämolytische Ikterus ist eine heredo-familiäre oder echte erbliche Krankheit.

2. Nach dem gegenwärtigen Stande unseres Wissens müssen solche Krankheiten in ihrem Ursprung auf Änderung des Gepräges der Anlage in den Keimzellen zurückgeführt werden. Die näheren Ursachen solcher Änderungen im Gepräge der Anlage sind unbekannt.

---

<sup>1)</sup> Einige teilen die Konstitutionsanomalien in morphologische, funktionelle und evolutive. Zu den ersten rechnet man z. B. die erblichen Mißbildungen, zu den funktionellen z. B. die Idiosynkrasien und gewisse fermentative Stoffwechselanomalien (Cystinurie, Alkaptonurie), zu den evolutiven gewisse Formen von Zwergwuchs, Riesenwuchs usw.

## B. Isolierte Fälle.

Es wurde bereits erwähnt, daß das hereditäre Auftreten der Krankheit von Anfang an eine der Hauptursachen gebildet hat, daß es gelungen ist, sie als eine besondere nosologische Einheit auszuscheiden. Es zeigt sich jedoch bald, daß Fälle mit demselben klinischen Bilde hier und da isoliert aufgetreten sind, ohne daß in dem Geschlecht und speziell bei den Eltern sich krankhafte Symptome derselben Art nachweisen ließen. Solche Fälle wurden aufgefaßt als die gleiche Krankheit mit isoliertem oder sporadischem Auftreten.

In meinem eigenen Materiale findet man sieben solche isolierte (Beobachtung 25–31), hiervon vier operierte, Fälle. Bei Durchsicht der Krankengeschichten dieser sieben Fälle ersieht man, daß das klinische Krankheitsbild in allen Details vollständig dem entspricht, wie man es bei den hereditären Fällen gefunden hat. Es ist kein Unterschied, sie sind klinisch vollständig identisch. Der hämatologische und sonstige objektive Befund, das anscheinend kongenitale Auftreten, der vollständig gutartige Verlauf, alles ist gleich. Es tritt noch hinzu, daß die Splenektomie (s. Tab. 34 und 35) in jeder Hinsicht denselben Erfolg hat wie bei den angeborenen Fällen, die gleiche klinische Heilung, der gleiche Rückgang oder das Verschwinden aller objektiven Krankheits-symptome. Auch die Histologie der entfernten Milz zeigt das gleiche Bild. Alles dies deutet darauf, daß es sich um die gleiche Krankheit handelt.

Hierzu kommt weiter, daß man in einer Reihe von Fällen konstatieren kann, daß manifest hereditäre Fälle ihren Ursprung von einem isolierten Fall nehmen. Ein ausgezeichnetes Beispiel hierfür ist der schon früher erwähnte Fall Nr. 16. Hier sind die Eltern klinisch und hämatologisch untersucht und gesund befunden; der Patient ist der erste in dem Geschlechte, der die Krankheit bekommt; er ist ein isolierter Fall. Aber da er Kinder bekommt, vererbt er die Krankheit auf diese. Solche isolierte Fälle sind demnach in jeder Hinsicht von derselben Art wie die manifest hereditären familiären, und beide können unter der Bezeichnung hereditäre zusammengefaßt werden<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Wenn meine Annahme, daß die Krankheit von einer Änderung eines einzelnen Faktors im Anlagegepräge herrührt und daß sie eine dominierende Eigenschaft ist, würde dies bedeuten, daß die isolierten Fälle die Mutanten selbst sind. In deren Anlagegepräge sind die der Krankheit zugrunde liegenden Änderungen geschehen, von diesen nimmt die Krankheit in den einzelnen Geschlechtern ihren Ursprung. Wenn dagegen — was ich für unwahrscheinlich halte — die Krankheit auf Änderung mehrerer Anlagenfaktoren beruht, würde dies wohl bedeuten, daß diese in dem Geschlechte länger zurückgehen. In einem solchen Falle würden die isolierten Fälle nicht die Mutanten selbst sein, sondern der Ausdruck dafür, daß die notwendigen Faktoren für die Manifestation der Krankheit in den betreffenden Individuen zusammen gebracht worden seien. Das ändert indessen nichts an dem Faktum, daß die isolierten Fälle von derselben Natur wie die manifest-hereditären sind.



Bei dem besprochenen Fall 16 erhielt man dadurch, daß die Krankheit sich als erblich erwiesen hat, den Beweis, daß der Fall ein echter war. Anders verhält es sich bei den isolierten Fällen, die sich bisher als hereditäre nicht dokumentiert haben. Man steht hier vor der

**Tabelle 35.**

Werte und Anzahl roter Blutkörperchen vor und nach Splenektomie bei 4 isolierten Fällen chron. (hered.) häm. Ikterus.

|          | Datum    |                         | Hb. % | Rote Blutkörp. |
|----------|----------|-------------------------|-------|----------------|
| Beob. 28 | 17/4—14  | 9 Monate vor Operation  | 74    | 3 730 000      |
|          | 28/10—14 | 2 " " "                 | 70    | 3 300 000      |
|          |          | Splenektomie            |       |                |
|          | 23/2—15  | 1 1/2 " nach "          | 90    | —              |
|          | 14/5—16  | 16 " " "                | 99    | 4 930 000      |
|          | 12/7—17  | 2 1/3 Jahr " "          | 103   | 5 910 000      |
| Beob. 29 | 23/6—16  | 15 Monate vor Operation | 73    | 3 620 000      |
|          | 10/6—17  | 3 " " "                 | 85    | 4 150 000      |
|          | 3/9—17   | 4 Tage " "              | 77    | —              |
|          |          | Splenektomie            |       |                |
|          | 20/10—17 | 1 1/2 Mon. nach "       | 90    | 6 100 000      |
|          | 21/12—17 | 3 1/2 " " "             | 90    | —              |
| Beob. 30 | 26/4—17  | 2 Monate vor Operation  | 66    | 3 950 000      |
|          | 23/6—17  | 2 Tage " "              | 72    | 4 190 000      |
|          |          | Splenektomie            |       |                |
|          | 27/6—17  | 2 " nach "              | 105   | —              |
|          | 29/6—17  | 4 " " "                 | 110   | —              |
|          | 4/7—17   | 9 " " "                 | 110   | 6 050 000      |
|          | 10/7—17  | 15 " " "                | 105   | 5 210 000      |
|          | 26/7—17  | 31 " " "                | 105   | 6 350 000      |
| Beob. 31 | 21/7—16  | 2 Monate vor Operation  | 78    | 3 690 000      |
|          | 21/9—16  | 1 Tag " "               | 71    | 3 950 000      |
|          |          | Splenektomie            |       |                |
|          | 7/10—16  | 14 Tage nach "          | 100   | 5 510 000      |
|          | 22/10—16 | 1 Monat " "             | 109   | 6 100 000      |
|          | 22/11—16 | 2 Monate " "            | 137   | 7 600 000      |
|          | 6/12—16  | 2 1/2 " " "             | 129   | 6 200 000      |
|          | 4/1—17   | 3 1/2 " " "             | 125   | 6 055 000      |
|          | 22/1—17  | 4 " " "                 | 119   | 6 780 000      |
|          | 29/2—17  | 5 1/2 " " "             | 109   | 5 160 000      |
|          | 16/8—17  | 10 " " "                | 122   | 7 110 000      |
|          | März 18  | 15 " " "                | 105   | —              |

Frage, ob es sich um einen isolierten Fall von chronischem hereditären hämolytischen Ikterus oder um einen erworbenen Fall der Art handelt, der im nächsten Abschnitte zur Besprechung gelangt. Die Entscheidung kann hier etwas schwierig werden. Im allgemeinen wird wohl das Entstehen und der Verlauf des Falles, das ganze klinische Bild genügen, um den Fall als echt, d. h. isoliert, aber hereditär, im Gegensatz zu den unechten, d. h. erworbenen, zu unterscheiden, den entscheidenden Beweis erhält man jedoch in Wirklichkeit oft erst in dem Augenblick, wo der Fall später, wenn der Patient Nachkommen hat, sich als hereditär erweist.

Deshalb kann man bei einem isolierten Falle stets einigermaßen im Zweifel sein, ob es ein echter Fall ist oder nicht, und dies ist auch die Ursache, daß ich in der Grundlage meiner Darstellung der Krankheit, ihrer Symptomatologie usw. meine sieben isolierten Fälle nicht einbezogen habe, weil ich die Richtigkeit der Diagnose als unanfechtbar hinstellen wollte, wenn ich auch in diesen Fällen bei dem anscheinend kongenitalem

**Tabelle 36.**

Resistenzverhältnisse vor und nach Splenektomie bei 4 isolierten Fällen von chron. (hered.) häm. Ikterus.

| Datum    |          | Beg. Häm.              | Halbe Häm. | Totale Häm. | Resistenzbreite |
|----------|----------|------------------------|------------|-------------|-----------------|
| Beob. 28 | 17/4—14  | 9 Monate vor Operation | 0,70       | —           | —               |
|          | 14/5—16  | Splenektomie           |            |             |                 |
|          | 12/7—17  | 16 " nach "            | 0,56       | 0,50        | 0,34            |
| Beob. 29 | 23/6—16  | 2 1/2 Jahr " "         | 0,56       | 0,48        | 0,30            |
|          | 10/6—17  | 3 " " "                | 0,76       | 0,56        | 0,32            |
|          | 3/9—17   | 4 Tage " "             | 0,76       | 0,54—0,52   | 0,32            |
|          | 20/10—17 | Splenektomie           | 0,76       | 0,56—0,60   | 0,34            |
|          | 21/12—17 | 1 1/2 Mon. nach "      | 0,64       | 0,52—0,54   | 0,32            |
|          |          | 3 1/2 " " "            | 0,60       | 0,50        | 0,32            |
| Beob. 30 | 26/4—17  | 2 Monate vor Operation | 0,52       | 0,44        | 0,36            |
|          | 23/6—17  | 2 Tage " "             | 0,58       | 0,42        | 0,34            |
|          | 27/6—17  | Splenektomie           |            |             |                 |
|          | 4/7—17   | 2 " nach "             | 0,52       | 0,46        | 0,36            |
|          | 10/7—17  | 9 " " "                | 0,52       | 0,46        | 0,38            |
|          | 26/7—17  | 15 " " "               | 0,54       | 0,46        | 0,36            |
| Beob. 31 | 21/7—16  | 31 " " "               | 0,54       | 0,46        | 0,32            |
|          | 21/7—16  | 2 Monate vor Operation | 0,66       | 0,50        | 0,42            |
|          | 21/9—16  | 1 Tag " "              | 0,70       | 0,48        | 0,42            |
|          | 23/9—16  | Splenektomie           |            |             |                 |
|          | 7/10—16  | 1 " nach "             | 0,66       | 0,56        | 0,44            |
|          | 22/10—16 | 14 Tage " "            | 0,64       | 0,56        | 0,40            |
|          | 22/11—16 | 1 Monat " "            | 0,68       | 0,52        | 0,36            |
|          | 6/12—16  | 2 Monate " "           | 0,56       | 0,50        | 0,36            |
|          | 4/1—17   | 2 1/2 " " "            | 0,60       | 0,52—0,50   | 0,34            |
|          | 22/1—17  | 3 1/2 " " "            | 0,60       | 0,50        | 0,34            |
|          | 29/2—17  | 4 " " "                | 0,56       | 0,50—0,48   | 0,34            |
|          | 16/8—17  | 5 1/2 " " "            | 0,60       | 0,54        | 0,36            |
|          |          | 10 " " "               | 0,56       | 0,48        | 0,34            |

Auftreten, ihrem ganzen klinischen Verlauf, welcher eine absolute Identität mit dem Bilde der manifest hereditären Fälle darbot, die Diagnose für sicher halte.

**Resumé:** Die isolierten Fälle der Krankheit sind als Stammväter der manifest hereditären zu betrachten und sind daher von dem gleichen Charakter wie diese. Sowohl die manifest hereditären wie die isolierten Fälle können unter der Bezeichnung hereditär zusammengefaßt werden.

## Anhang.

### • Erworbener hämolytischer Ikterus.

Es wird nach dem Vorstehenden wohl verständlich sein, daß jeder akute oder chronische Zustand, in dessen Verlauf ein erhöhter Blutzerfall im Organismus vor sich geht, die Möglichkeit ergibt, wenn der Blutzerfall genügend hohe Grade erreicht, daß ein Ikterus hämolytischer Natur ihn begleitet.

Ein solcher hyper-hämolytischer Ikterus läßt sich experimentell hervorrufen mit Hilfe gewisser Blutgifte, welche beim Versuchstiere einen erhöhten Blutzerfall zur Folge haben. In der menschlichen Pathologie kennt man eine Reihe entsprechender Zustände. Am besten gekannt ist hier die perniziöse Anämie. Sie ist jedenfalls zum Teil destruktiv oder, wenn man will, hämolytisch, oft von einem leichten Ikterus begleitet, der meist während der schlechten Perioden auftritt, da zu der Zeit der Blutzerfall am stärksten ist. Von derselben Natur ist auch der Ikterus ganz oder teilweise bei vielen anderen Anämien, so bei gewissen syphilitischen Anämien, gewissen Graviditätsanämien, Malariaanämien usw., überhaupt bei allen Anämien, wo ein vermehrter Blutzerfall stattfindet, vorausgesetzt, daß dieser genügend stark ist.

Man muß dies festlegen, wenn man den Krankheitsbegriff, welcher unter der Bezeichnung „erworbener hämolytischer Ikterus“ bekannt ist, analysieren will.

Widal und seine Schule, namentlich Abrami und Brulé, haben als erste diesen Krankheitsbegriff aufgestellt, welcher später allgemeine Verbreitung gefunden hat, da sie, unmittelbar nachdem Chauffard durch seine Untersuchungen die Diskussion über den eigentlichen hereditären hämolytischen Ikterus eingeleitet hat, andere Fälle hervorgehoben haben, in denen anscheinend ganz analoge Krankheitsbilder als erworbene aufgetreten sind. Es war der entsprechende Milztumor, Anämie, Ikterus usw. vorhanden, und es war auch eine Herabsetzung der Resistenz der roten Blutzellen vorhanden, was namentlich dazu beitrug, daß man diese Fälle in nahe Verbindung mit der hereditären, angeborenen Form gebracht hat. Oft schienen diese Fälle als ganz dieselbe Krankheit, nur erworben angesehen worden zu sein.

Eine kritische Untersuchung der unter dem Namen des „erworbenen hämolytischen Ikterus“ sowohl früher als auch bis in die letzte Zeit publizierten Fälle zeigt deutlich, daß unter diesem Namen Krankheiten ganz verschiedener Natur zusammengefaßt werden. Ein Teil der mitgeteilten Fälle sind sicherlich Fälle perniziöser Anämie, bei denen die hämolytischen Symptome (Milztumor, Ikterus usw.) permanent oder vorübergehend stark ausgesprochen waren. Man weiß nun, daß die Herabsetzung der Resistenz



mit der Diagnose perniziöse Anämie vereinbar ist, da das Symptom bei dieser Krankheit speziell zu Zeiten stärkerer Hämolyse gefunden wird.

Andere der mitgeteilten Fälle scheinen toxische Graviditätsanämien, andere syphilitische Anämien, Malariaanämien, septische Anämien gewesen zu sein, dann wieder verschiedene megalosplenische Lebercirrhosen, darunter gewisse Fälle von Morbus Banti, chronische Angiodiathesen mit Milztumor usw., durchwegs Fälle, bei denen gelegentlich ein recht hervortretendes hämolytisches Syndrom sich einstellen kann, und die gelegentlich eine mehr oder minder ausgesprochene Resistenzherabsetzung aufweisen können. Dieses letztere Symptom war es hauptsächlich, wodurch die verschiedenen Fälle zusammengebracht wurden, aber nach dem, was über die Genese derselben vorhergehend auseinandergesetzt worden ist, wird man es erklärlich finden, daß es bei allen hyperhämolytischen (hypersplenischen) und damit hyperregeneratorischen Zuständen vorkommen kann, selbst wenn deren Ursprung ganz verschiedener Natur ist.

In allen diesen ätiologisch verschieden bedingten Zuständen handelt es sich um einen Symptomenkomplex, ein hyperhämolytisches Syndrom mit einer ähnlichen Pathogenese wie beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus. Es handelt sich in gleicher Weise um hypersplenische Zustände, man muß sich jedoch darüber im Klaren sein, daß es ätiologisch ganz andere Krankheiten sind. Es sind exogen bedingte krankhafte Zustände im Gegensatz zu der konstitutionellen oder endogen bedingten hereditären Krankheit.

Aber außer diesen Fällen von „erworbenem hämolytischen Ikterus“ auf bekannter oder relativ bekannter ätiologischer Basis wurde eine Reihe von Fällen mitgeteilt, bei denen sich das Krankheitsbild entwickelt hat ohne eine bekannte oder nachweisbare Ursache. Es sind dies solche Fälle, die von Brulé als „primäre“ oder „kryptogenetische“ bezeichnet werden. In den betreffenden Fällen erkrankten in der Regel Individuen im reiferen Alter, zumeist Frauen; der protahierte und relativ gutartige Verlauf, das klinische und hämatologische Bild<sup>1)</sup> bieten oft recht starke Ähnlichkeit mit den kongenialen hereditären Fällen (Banti, Micheli, Eppinger und Ranzi u. a.)<sup>2)</sup>. Einzelne Fälle (Oettinger, Vaquez und Aubertin) kamen zur Obduktion und haben pathologisch-anatomische Veränderungen gezeigt, die den Funden bei den hereditären Fällen entsprechen.

Wo soll man nun die Ätiologie dieser Fälle suchen? Denn es ist klar,

<sup>1)</sup> Französische Autoren haben als besonders charakteristisches Symptom dieser Fälle Autoagglutination beschrieben, die Blutkörperchen des Pat. agglutinieren im eigenen Serum. Die Probe wird derart ausgeführt, daß man in einem Uhrglas eine geringe Menge Blutzellen zu einer größeren Menge Serum zusetzt. Die Agglutination tritt nach kürzerer oder längerer Zeit (wenige Minuten bis eine halbe Stunde) ein. Das Symptom findet sich oft beim erworbenen häm. Ikterus, scheint aber nicht spezifisch zu sein. Ich selbst habe es bei einer Reihe verschiedener krankhafter Zustände gefunden.

<sup>2)</sup> Andere von Antonelli, Mosse, Decastello u. a. mitgeteilte operierte Fälle wecken Verdacht auf perniziöse Anämien. Pendls Fall scheint eine hypertrophische Lebercirrhose oder ein Mb. Banti gewesen zu sein.

daß das Wort „primär“ und „kryptogenetisch“ nur eine mangelnde Kenntnis der ätiologischen Faktoren deckt.

Am naheliegendsten wäre es, zu fragen, ob es sich nicht um später entwickelte Fälle der sonst kongenitalen hereditären Krankheit handelt, und ob es so in Wirklichkeit nicht die gleiche Krankheit sei. Theoretisch wäre diese Deutung nicht unmöglich, denn es ist bekannt, daß eine auf germinativer Anlage beruhende Krankheit nicht schon bei der Geburt manifest sein muß, sie kann in einem späteren Zeitpunkt im Leben zur Entwicklung gelangen. Man könnte sich auch weiterhin eine etwas andere Erklärung denken. Wir sahen ja (s. Kap. XII), daß es bei den hereditären Fällen oft schwierig, ja unmöglich war zu sagen, ob die Krankheit angeboren war oder nicht. Jedenfalls wurde sie bei den meisten Patienten erst in einem späteren Zeitpunkt festgestellt. Es stünde daher der Annahme nichts im Wege, daß die erworbenen Fälle nur anscheinend erworben waren, indem es sich derart verhalten könnte, daß sie schon lange vorhanden, angeboren waren, jedoch erst später bemerkt und erkannt wurden.

Die Anlage jedoch wäre unter beiden Umständen germinativ und demnach erblich, und daraus würde folgern, daß, wenn die erworbenen Fälle gleicher Natur mit den hereditären wären, man erwarten müßte, daß von ihnen die Krankheit weiter vererbt würde. Dies ist jedoch nicht der Fall, wie dies u. a. auch deutlich in meinen Fällen zu sehen ist, wo man weder im Geschlechte noch in den großen Kinderscharen der Patienten (Beob. 32 u. 33) andere Fälle findet. Die Krankheit wird in erworbenen Fällen nicht weiter vererbt, und dieser Umstand in Verbindung mit gewissen Abweichungen im klinischen Bilde und Verlauf sprechen dagegen, daß die erworbenen „kryptogenetischen“ und die hereditäre Form derselben ätiologischen Krankheitseinheit angehören. Es ist dasselbe Syndrom, aber augenscheinlich auf verschiedener ätiologischer Basis.

Man muß behufs Erklärung unbekannte exogene Ursachmomente für die erworbenen „kryptogenetischen“ Formen annehmen, und es könnte dann entweder sein, daß sie, in jedem Fall zum Teile, auf denselben ätiologischen Faktoren beruhen, wie sie schon als Ursache des erworbenen hämolytischen Ikterus angeführt worden sind, daß jedoch in den betreffenden Fällen es nicht möglich war, diese Faktoren zu erkennen; oder man könnte annehmen, daß verschiedene Infektionen und Intoxikationen den Anlaß zur Entwicklung der Krankheit geben können. Endlich ist die Möglichkeit vorhanden, daß das eine oder andere spezifische Agens sich geltend macht.

Die Ätiologie eines Teiles der erworbenen Fälle ist noch in Dunkel gehüllt, welches zu lüften der Zukunft vorbehalten bleibt. Es ist aber wichtig, festzustellen, daß in diesen erworbenen Fällen es sich um exogene Ursachmomente handelt, so daß ätiologisch ein prinzipieller Gegensatz zwischen ihnen und den hereditären Formen herrscht.

Näher werden wir uns mit dem Begriffe erworbener hämolytischer Ikterus nicht beschäftigen, es liegt außerhalb des uns beschäftigenden Gegenstandes. Ein tiefer gehendes und mehr detailliertes Studium dieses

Gegenstandes wäre eine Arbeit für sich, die wohl notwendig ist und sich sicher als fruchtbar erweisen würde.

Ich will zum Schlusse nur die Aufmerksamkeit auf die Krankengeschichten meiner Fälle von erworbenem hämolytischen Ikterus (Beob. 32, 33 u. 34) hinlenken und den Leser bitten, diese durchzustudieren. Diese Krankengeschichten dienen zur Illustration des Begriffes und zeigen sehr gut sowohl die Gleichheiten als auch die Abweichungen von der hereditären Krankheit. Auf die Details will ich hier im Text nicht eingehen, sondern nur auf die große osmotische Resistenzherabsetzung hinweisen, die sich in allen drei Fällen findet. Dagegen ist keine Mikrozytose, ja in zweien der Fälle (Beob. 32 u. 34) findet sich sogar Makrozytose bis zu einem Durchschnittsdiameter von  $8,3\mu$ , was auch in dem erhöhten Index zum Ausdruck kommt (bis  $1,4\mu$ ). Bei einem dieser Fälle (Beob. 32) kann man mit Sicherheit nicht die Annahme, es handle sich um perniziöse Anämie, ausschließen, mit einem stark entwickelten hämolytischen oder hypersplenischen Syndrom. Die Wahrscheinlichkeit spricht doch (vgl. Epikrise, Krankengeschichte, pag. 207) entschieden dagegen. Ein anderer Fall (34) wies eine ungewöhnlich kräftige Wassermannreaktion auf, und es ist möglich, daß man diese mit dem Falle in ätiologische Verbindung setzen darf. Bei keinem der betreffenden Patienten kann man der Frage der Ätiologie näherkommen, und es zeigen sich hierin die Schwierigkeiten, der Frage des erworbenen hämolytischen Ikterus auf den Grund zu kommen. Der dritte Fall (Beob. 33) ist anscheinend vollständig „kryptogenetisch“. Er zeigt das klinische Bild und den Verlauf solcher Fälle in sehr schöner Weise, aber über die Ätiologie ist man auf reine Mutmaßungen angewiesen. Der Charakter des Falles ist sicher als erworben anzusehen, denn der Patient hatte zahlreiche Kinder, von denen keines die Krankheit hatte. Es ist möglich, daß eine Infektion der Gallenwege oder eine andere Infektion in dieser oder jener Weise mit der Entwicklung der Krankheit in ursächlicher Verbindung steht, aber etwas Bestimmtes kann man hierüber nicht sagen.

Resumé: 1. Die als erworbener hämolytischer Ikterus beschriebenen Fälle bilden keine nosologische Einheit.

2. Ein Teil der Fälle scheint verschiedene krankhafte Zustände mit bekannter oder relativ bekannter Ätiologie (perniziöse Anämie, Graviditätsanämien, gewisse Fälle von Mb. Banti usw.) zu umschließen, bei denen ein stark hervortretendes hyperhämolytisches oder hypersplenisches Syndrom und eine als Folge hiervon mehr oder minder ausgesprochene Resistenzherabsetzung sich vorfindet.

3. Ein anderer Teil der Fälle kann eingereiht werden unter die von Brulé angegebene Bezeichnung als „primär“ oder „kryptogenetisch“ erworbener hämolytischer Ikterus. Es handelt sich um erworbene hypersplenische Zustände, deren Ätiologie unbekannt ist. Diese müssen anscheinend hauptsächlich exogen bedingt sein, was sich auch in ihrer mangelnden Heredität zeigt.



## Zufügung.

Unter den mitgeteilten Krankengeschichten finden sich solche, die schon vorher zum Teile publiziert wurden, zum Teile die Grundlage kürzerer Mitteilungen bildeten. Es ist dies der Fall bei:

1. Beob. 1, 3, 4 und 28 (*Faber*. Det kopenhavnske medic. Selsk., Febr. 1914, Hospitalstidende, Nr. 24, 1915).
2. Beob. 34 (*Ørum*. Dansk Selsk. f. int. Med., 14. April 1916, ref. Ugeskrift f. Læger Nr. 29, 1916).
3. Beob. 28 (*Erik Christensen*. Jydsk medic. Selsk. 19. Maj 1916, ref. Ugeskrift f. Læger Nr. 49, 1916.)
4. Beob. 8, 9, 20, 21 und 22 (*Gerdes*. Ugeskrift f. Læger Nr. 30, 1916).
5. Beob. 19 (*Rahlff*. Jydsk medic. Selsk. 15. Okt. 1916, ref. Ugeskrift f. Læger Nr. 14, 1917).
6. Beob. 31, 32 und 33 (*Rovsing*. Dansk kirurg. Selsk. 13. Jan. 1917, Hospitalstid. Nr. 8 u. 9 1917).
7. Beob. 34 (*Israel Rosenthal*. Dansk Selsk. f. int. Med. 26. Jan. 1917, ref. Ugeskrift f. Læger Nr. 22, 1917).
8. Beob. 32, 21, 22 und 27 (*Meulengracht*. 1. Dansk Selsk. f. int. Med. 26. Jan. 1917, ref. Ugeskrift f. Læger Nr. 22, 1917. 2. Dansk pædiatrisk Selsk. 22. Sept. 1917, ref. Ugeskrift f. Læger Nr. 7, 1918).

Ein Teil der Patienten wurde demnach von anderen untersucht, und diese Untersuchungen wurden in der Regel in meine Krankengeschichten übernommen, aber stets mit der beigefügten Bemerkung, daß die Untersuchungen von anderen gemacht wurden. Wo hierüber nichts ausdrücklich bemerkt ist, sind die betreffenden Untersuchungen von mir persönlich gemacht worden.

# Krankengeschichten.

## I. Sichere hereditäre Fälle.

### A. Nicht operierte hereditäre Fälle.

#### Beobachtung 1.

Jens Peter S., 51 Jahre<sup>1)</sup>, verheiratet, Arbeiter, Frederikssund, Vater der Beobachtung 2, 3, 4, 5 und 6. Großvater zu Beobachtung 7.

Familienverhältnisse: Hierüber wird mitgeteilt: Die Mutter des Patienten ist an Lungenleiden gestorben, soll nicht wesentlich blaß oder gelb gewesen sein. Der Vater des Patienten starb vor einer Reihe von Jahren an Delirium tremens im Krankenhause zu Roskilde und es war nicht möglich, aus den Journalen Zeichen eines hämolytischen Ikterus zu entnehmen, auch die Angaben der Familie waren diesbezüglich wertlos. Der Patient hatte drei Geschwister, zwei hiervon kannte er nicht allzu genau und weiß nicht, ob sie Symptome der Krankheit aufweisen. Sie haben keine Kinder. Die dritte, eine Schwester, habe ich klinisch und hämatologisch untersucht. Sie ist gesund, hat fünf gesunde Kinder, von denen zwei hämatologisch untersucht und normal befunden wurden. Der Patient ist verheiratet, die Frau, klinisch und hämatologisch von mir untersucht, ist gesund. In der Ehe finden sich acht Kinder, keine Aborte, von ersteren haben fünf hämolytischen Ikterus (Beobachtung 2—6), von den drei anderen lebt der älteste Sohn in Amerika, soll gesund sein, die zwei anderen sind klinisch und hämatologisch gesund. Von den kranken Kindern ist eine Tochter verheiratet, hat zwei Kinder, von denen in jedem Fall das eine (Beobachtung 7) hämolytischen Ikterus aufweist.

Anamnese: Die Krankengeschichte des Patienten ist nicht sehr ausführlich, da das Milieu der ganzen Familie derart ist, daß deren Angaben wenig Wert besitzen. Seine Krankheit wurde zufällig im Jahre 1914 entdeckt, als zwei seiner Kinder im Reichshospitale, medizinische Abteilung B (Prof. Faber), zur Aufnahme gelangten, und zwar wegen hämolytischen Ikterus. Bei dieser Gelegenheit wurde auch bei ihm die Krankheit festgestellt. Bei der Nachforschung nach früheren Symptomen wußte er von Blässe oder Gelbsucht in den Kinder- oder späteren Jahren nichts anzugeben. Er soll auch nie besondere Schmerzen im Leibe empfunden haben. In den späteren Jahren — nach Angabe der Frau 17 bis 18 Jahren — soll er „schlecht gefärbt“ gewesen sein, leicht gelblich und hatte hier und da Magenkrämpfe. Er war nie recht arbeitsfähig und hat nur leichtere Arbeiten verrichtet. Viel mehr kann man von ihm nicht erfahren. Anfälle, die den Charakter von Gallensteinkoliken hätten, scheint er nie gehabt zu haben. Von interkurrenten Krankheiten erinnert er sich vor 13 Jahren eine Pleuritis überstanden zu haben. Vor fünf Jahren wurde eine doppelseitige Herniotomie vorgenommen. Als Soldat wurde er wegen X-Beinen entlassen. In den letzten drei Jahren, da er auf seine Krankheit aufmerksam wurde, machte er folgende Beobachtungen: Er hatte stets eine gelblich-blasser Hautfarbe; das Gelbe ist zuweilen mehr hervorgetreten und zu der Zeit fühlte er sich stets müder. Zu dieser Zeit war auch der Urin dunkler als gewöhnlich, aber der Stuhlgang hatte immer normale Farbe. Nie starker Ikterus, nie Hautjucken. Die schlechten Perioden wurden stets von Gemütsregungen, speziell Ärger hervorgerufen, und er hat zuweilen im Anschluß daran „Magenschmerzen“ verspürt und wurde dann mehr gelb. Die Schmerzen hatten

<sup>1)</sup> Das Alter wird hier und in allen Krankengeschichten zu dem Zeitpunkte angegeben, da der Patient in meine Beobachtung kam.

den Charakter von Stechen und Spannung, er kann den Ort nicht recht angeben. Anämische Symptome — Herzklopfen, Kurzatmigkeit — hatte er nie. Müdigkeit war das Hauptsymptom, und er war indolent und arbeitsmüde. Durch lange Zeit erwirbt er nichts und die Frau muß die Familie ernähren. Ich habe ihn wiederholt untersucht.

Untersuchung 1914: Hautfarbe wenig gelb und dunkel, aber nicht eigentlich ikterisch. Skleren nicht ikterisch. Haut und Schleimhäute leicht anämisch. Milz nicht fühlbar, Leberdämpfung von  $C_6$  zur Kurvatur, Leber nicht fühlbar. Leberdämpfung nicht vergrößert, sonst bei der Untersuchung nichts Abnormes.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 70 %, rote Blutkörperchen 4,040000, Index 0,9, weiße Blutkörperchen 6100, osmotische Resistenzprobe der roten Blutkörperchen (Abteilungsvorsteher Walbum am staatlichen Serum-Institute): Beginnende Hämolyse bei 0,66 % NaCl-Lösung. Der Zustand hielt sich recht unverändert ohne jede Behandlung. Zwei Jahre später hatte ich wieder Gelegenheit zur Untersuchung.

Untersuchung 8. 5. 1916: Aussehen fast unverändert. Milz immer noch nicht palpabel, Dämpfung etwas vergrößert. Über dem Praecordium schwache anämische Geräusche. Blutuntersuchung: Hämoglobin 66 %, rote Blutkörperchen 3,010000, weiße Blutkörperchen 11200, Index 1,1. Mikrosk. des Trockenpräparates: die roten Blutkörperchen durchgehends recht klein, gleichartig und wohlgeformt, vereinzelte Normoblasten im Präparate. Differentialzahlen der weißen Blutkörperchen: Polynukleare neutrophile 60 %, Lymphozyten 36 %, Eosinophile 1 %, Monozyten 3 %.

Vitalfärbung: 1–2 % vitalfarbige rote Blutkörperchen. Mikrometrie: Durchschnittsdurchmesser  $7,2 \mu$ , größter Durchmesser  $9,2 \mu$ , geringster Durchmesser  $5,4 \mu$ . Die Größe durchgehend etwas ungleichartig.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,76 % NaCl-Lösung, halbe Hämolyse 0,46 % NaCl-Lösung, totale Hämolyse 0,32 % NaCl-Lösung. (Die Zahlen sind hier nicht ganz verlässlich, speziell der Wert 0,76 etwas zu hoch, da der Transport und das Schütteln die Blutkörperchen beschädigt haben dürfte.) Plasma: gelblich, Gallenfarbstoff + sehr schwache Reaktion. Urin: sauer, klar, recht hell, Urobilin + Gallenfarbstoff +.

Untersuchung Mai 1918: Zustand ohne jede Behandlung stets unverändert. Er ist zur Zeit in einer guten Periode und verrichtet einige gewöhnliche Arbeit. Ikterus nicht sicher sichtbar. Leicht anämisch. Milz wird noch immer nicht gefühlt. Die Dämpfung ist verbreitet.

### Beobachtung 2.

Christiane M., 24 Jahre, Frederikssund, Tochter der Beobachtung 1, Schwester der Beobachtung 3–6, Mutter der Beobachtung 7.

Familienverhältnisse siehe Beobachtung 1. Sie ist verheiratet, der Mann soll gesund sein, hat zwei Kinder, einen dreijährigen Knaben (Beob. 7), welcher an hämolytischem Ikterus leidet, und eine einjährige Tochter, die sehr anämisch, zweifelhaft ikterisch ist, eine palpable Milzgeschwulst besitzt, also zweifelsohne auch gleich krank ist. Beide Kinder hatten starken ikterus neonatorum.

Anamnese: Die Patientin selbst wurde erst vor zwei Jahren auf ihre Krankheit aufmerksam gemacht, weshalb Aufklärungen von ihrem früheren Alter nur spärlich sind, da sie ihren Symptomen keine Aufmerksamkeit schenkte. Sie weiß nichts vom Ikterus neonatorum, nicht ob sie in ihrer Kindheit gelb oder blaß gewesen sei. Dagegen erinnert sie sich, daß sie früher Schmerzen im obersten Teil des Abdomens gehabt hätte, anfallsweise und zunächst in der Milz- und Lebergegend lokalisiert. Sie hat jedoch nie bemerkt, daß sie im Anschluß hieran gelber geworden wäre. Während der Schulzeit war sie sehr müde und schlief oft in der Schule. Sie wurde fast stets auf „Bleichsucht“ behandelt. Menses vom 17. Lebensjahr ab spärlich, das Blut blaß. Partus vor drei und einem Jahr. Im Jahre 1914 wurde ihre Krankheit zufällig entdeckt, indem ihr Arzt die ganze Familie untersuchte, nachdem die Krankheit bei den Geschwistern diagnostiziert



worden war. Sie hatte damals eine ausgesprochen blaßgelbe Hautfarbe und eine bedeutende Geschwulst der Milz. Seither hat sie auch mehr auf die Symptome geachtet und der Zustand war nun folgender: die am meisten hervortretenden Symptome bildeten die Schmerzen. Diese waren in der Milzgegend lokalisiert, strahlten aber auch aus nach der rechten Seite. Sie werden teils als stechend bezeichnet, teils als ein Gefühl von Spannung und Schwere. Sie treten anfallsweise auf, dauern verschieden von wenigen Minuten bis zu wenigen Tagen. Zeitweise besteht die Spannung auch längere Zeit. Die Häufigkeit ist ebenfalls sehr verschieden, aber sie hat in den letzten Jahren zugenommen und sie hat solche Anfälle jetzt auch mehrmals im Monat. Ihr Ikterus ist in der Regel minimal, nur als ein blaßgelber Strich über der Haut, gleichzeitig mit den Schmerzen wird er tiefer und zu solchen Zeiten fühlt sie sich müde und matt. Ein ausgesprochen emotioneller Einfluß auf das Befinden ist sicher festzustellen, indem Gemütsregungen schlechte Perioden hervorrufen, oft anfallsweise und akut. So beschreibt sie, daß wenn der Mann, der ein Trunkenbold ist, grob gegen sie wird, sie darauf im Laufe einiger Stunden prompt reagiert, sie wird gelb und hat Schmerzen in der Milz. Ikterus bleibt einige Tage stärker und nimmt dann allmählich ab. Sehr stark war der Ikterus nie, nie Hautjucken. Der Urin pflegt dunkel zu sein, rotgelb und läßt einen Bodensatz im Geschirre ab. Am dunkelsten ist er während und nach den Anfällen. Faeces waren nie lehmfarben, im Gegenteil immer stark gefärbt und wurden während des Anfalles nie heller. Sie beobachtet ferner, daß während des Anfalles die Milz empfindlich ist und bedeutend größer wird als früher. Sie hat daher den Ausdruck „sie hebt sich“. Das behindert sie auch bedeutend. Die Anämie ist allmählich noch hervorgetreten, die Hautfarbe wurde blässer und es stellten sich subjektive anämische Symptome ein. Ohrensausen, Kopfschmerzen, Herzklopfen und Kurzatmigkeit bei anstrengender Arbeit. Dyspeptische Symptome waren nie vorhanden und der Stuhl-gang war immer in Ordnung.

Untersuchung 1. Mai 1916, von mir vorgenommen. Sie hatte vor 14 Tagen aus eigenem Antrieb den Arzt wegen ihrer Müdigkeit befragt, befand sich in einer protahiert schlechten Periode mit ständig spannenden Empfindungen in der Milz-region. Sie hielt sich für schwanger im dritten Monat. Objektiv fand ich die Hautfarbe bleich mit einem Stich ins Gelbliche, Skleren deutlich ikterisch. Auskultation des Herzens ergibt blasende systolische Geräusche über allen Ostien. Einzelne Extrasystolen. Keine Akzentuierung des  $P_2$ . Milz auffallend hart und gespannt, wölbt sich stark hervor, ihr unterster Rand reicht drei Finger unterhalb des Nabels, d. i. bis etwas unter die crista ilei, der vordere Rand 4 cm vor der Mittellinie. Leber palpabel. Leberdämpfung nicht vergrößert. Uterus von außen nicht fühlbar (wurde innerlich nicht untersucht). Sonst bei der objektiven Untersuchung nichts Besonderes zu bemerken.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 41 %, rote Blutkörperchen 2 280 000, Index 0,9, weiße Blutkörperchen 9600. Im Trockenpräparat sind die roten Blutkörperchen gut geformt. Ein Teil sehr schwach polychrom. Viele kleine, stark gefärbte. Vereinzelte Normoblasten im Präparat. Differentialzahlen der weißen Blutkörperchen: Polynukl. neutrophile 72 %, Eosinophile 2 %, Monozyten 1 %, große und kleine Lymphozyten 25 %. Vitalfärbung: Einige vitalfarbige rote Blutkörperchen. Mitteldurchmesser 7,4  $\mu$ , größter Durchmesser 9,2  $\mu$ , kleinster Durchmesser 4,2  $\mu$ . Osmotische Resistenzprobe: beginnende Hämolyse, 0,68 % NaCl-Lösung, halbe Hämolyse 0,50 %, total 0,38 % NaCl-Lösung. Plasma: mittelstark ikterisch, Verdünnungszahl 9, ++ Gallenfarbstoff, ÷ Urobilin. Urin: recht klar, hell, +++ Urobilin ÷ Gallenfarbstoff.

Untersuchung Mai 1917. Der Zustand fast unverändert, sie hatte in der Zwischenzeit nach normal verlaufender Geburt eine Tochter geboren (wie oben bemerkt, wahrscheinlich auch an der Krankheit leidend).

### Beobachtung 3.

Anna S., 17 Jahre alt, Dienstmädchen, Frederikssund. Tochter der Beobachtung 1, Schwester 2, 4, 5 und 6.

Familienverhältnisse: siehe Beobachtung 1.

Anamnese: Soll keinen Ikterus neonatorum gehabt haben. Sie wurde als Kind und während des Heranwachsens als gesund angesehen, die Mutter erinnert sich nicht, daß die Patientin während dieser Jahre sichtbar gelb oder blaß gewesen sei. Mit fünf Jahren wurde sie wegen Croup behandelt und tracheotomiert. Im Jahre 1912 — im Alter von 16 Jahren — wurde sie im Krankenhaus mit Polyarthrit (Febris rheumatica?) behandelt und hier wurde zufällig konstatiert, daß sie ikterisch war. Sie hat diesbezüglich keine besonderen Symptome und es wurde auch vorher nicht bemerkt. Wegen ihrer Polyarthrit mit Salzyll und Schwitzprozeduren behandelt, wurde sie entlassen, nahm eine Stelle an, konnte jedoch wegen Mattigkeit dem Dienste nur schwer nachkommen. Ihre gelbliche Farbe war jetzt mehr hervortretend, sie war zu gleicher Zeit bleich und bekam leichte subjektive Symptome der Anämie, zu meist Herzklopfen und leichte Kurzatmigkeit, außerdem hier und da leichte Ödeme um die Knöchel. Ein einzigesmal soll sie einen Anfall stärkerer Schmerzen in der linken Seite in der Milzgegend gehabt haben, die Angaben hiervon sind jedoch unklar.

Bei einer Untersuchung der Patientin in diesem Zeitpunkt entdeckte ihr Arzt zufällig den Milztumor, und dies veranlaßte ihre Aufnahme in das Reichshospital, medizinische Abteilung B (Prof. Faber), wo sie vom 20. Oktober 1913 bis 11. Februar 1914 verblieb.

Untersuchung 1913: Hautfarbe bleich, Schleimhäute anämisch, Haut hat einen Stich ins Gelbliche, Skleren deutlich ikterisch. Steth. cordis: Dämpfung nicht vergrößert, an der Spitze ein leises systolisches Geräusch, leichte Verstärkung der P<sub>2</sub>, Leber reicht zur Kurvatur. Die Milz wird mit ihrer Spitze 5 cm unter der Kurvatur, d. h. in der Nabelgegend gespürt. Vorderster Rand 4 cm von der Mittellinie, oberste Grenze achte Rippe. Die Länge der Milz mißt 26 cm. Der Rand bei Respiration verschieblich, Oberfläche glatt, bei tiefer Palpation leicht empfindlich. Sonst an den Organen nichts Bemerkenswerthes.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 66 %, rote Blutkörperchen 2,900,000, Index 1,1, weiße Blutkörperchen 7400.

Trockenpräparat: Die roten Blutkörperchen in der Größe recht ungleich. Es finden sich viele Mikrocyten, außerdem zahlreiche große Erythrocyten, deren Farbennuance leicht gräulich oder bläulich gegenüber den anderen erscheint. Ich nahm die Mikrometrie vor, deren Resultate sind: Mitteldurchmesser 7,5  $\mu$  größter Durchmesser 9,5  $\mu$ , geringster Durchmesser 6,0  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe wurde dreimal vorgenommen während des Spitalaufenthaltes mit folgendem Resultate:

|                     | I      | II      | III  |
|---------------------|--------|---------|--|
| Datum               | 5. 12. | 11. 12. | 28. 1.   |
| Beginnende Hämolyse | 0,52   | 0,64    | 0,56 % NaCl-Lösung                             |
| Totale              | —      | 0,38    | 0,38 % NaCl-Lösung (kolorimetrisch abgelesen). |

Plasma: deutlich ikterisch verfärbt. Im Urin: Urobilin, aber kein Gallenfarbstoff. Faeces: gelbbraun.

Ewalds Probemahlzeit: Menge 75 + 19, Kongo 25, Fenolphthalein ca. 60, Wassermann +.

Während des Aufenthaltes im Krankenhaus wurde sie mit Eisenarsen und Röntgenbestrahlungen der Milz behandelt ohne besondere Wirkung. Der Zustand war im großen und ganzen unverändert, der Ikterus schwankte auf und ab und war zuweilen ganz schwach, der Urin enthielt ständig Urobilin, kein Gallenfarbstoff. Die Faeces waren nie entfärbt. Hbprozent schwankte zwischen 55 % und 72 % und war zur Zeit der Entlassung dasselbe wie bei der Aufnahme. In gleicher Weise schwankte die Anzahl der roten Blutkörperchen, ebenso wie sich der Index um 1 hielt. Anzahl der weißen Blutkörperchen schwankte zwischen 3700 und 14000. Die Größe der Milz hielt sich unverändert. Sie war stets etwas müde. Nur ein einzigesmal klagte sie über Schmerzen und Empfindlichkeit in der Milzgegend. Temperatur war während des ganzen Spitalaufenthaltes normal.

Seit dieser Zeit habe ich die Patientin im Auge behalten und sie oftmals untersucht. Sie hatte wieder ein polyarthritisches Leiden, wurde als febris rheumatica behandelt, aber sonst war der Zustand im großen und ganzen unverändert. Sie hat verschiedentlich Stellen angenommen, war aber durch die Müdigkeit immer an der Arbeit behindert. Die Hautfarbe war blaßgelblich, aber ein sicherer Ikterus war nie vorhanden, nie Hautjucken. Hier und da klagte sie über Schmerzen oder Stiche in der Milz, aber diese war nur wenig vortretend. Nie Anfälle, die einem Gallensteinanfall ähnlich waren. Zuweilen Herzklopfen. Menses, die während des Spitalaufenthaltes zum erstenmal auftraten, waren stets normal.

Untersuchung 24. Juni 1917. Ich nahm wieder eine Blutuntersuchung vor. Patientin war nunmehr 21 Jahre alt, groß und gut entwickelt, sie war blaß, aber nur zweifelhaft ikterisch. Hämoglobin 55 %, rote Blutkörperchen 3,400 000, Index 0,8, weiße Blutkörperchen 9200.

Im Trockenpräparate die roten Blutkörperchen in der Größe recht verschieden. Zum Teile polychrome, zum Teile punktierte Erythrocyten und zum Teile Cabotsche Ringe enthaltend. Ganz vereinzelte Normoblasten im Präparate.

Differentialzahlen der weißen Blutkörperchen: Polynukleare neutrophile 60 %, Eosinophile 1 %, Lymphozyten 32 %, Monozyten (darunter sicherlich einzelne Myelozyten) 7 %.

Vitalfärbung: 5 %—10 % vitalfarbige rote Blutkörperchen.

Mikrometrie: Durchschnittsdurchmesser 7,3  $\mu$ , größter Durchmesser 8,3  $\mu$  kleinster Durchschnitt 6,0  $\mu$ . Größe recht ungleich.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 64 % NaCl-Lösung, halbe Hämolyse 0,49 %, totale Hämolyse 0,36 % NaCl-Lösung. Plasma: stark ikterisch verfärbt, ++ Gallenfarbstoff, Verdünnungszahl 12. Urin: sauer, etwas dunkel, + Uratniederschlag beim Stehen, +++ Urobilin, ÷ Gallenfarbstoff.

#### Beobachtung 4.

Laurine S., 8 Jahre alt, geb. 1906, gest. 1914, Frederikssund. Todter der Beobachtung 1, Schwester der Beobachtung 2, 3, 5 und 6.

Familienverhältnisse: siehe Beobachtung 1.

Anamnese: Ihre Krankengeschichte ist der der anderen Geschwister ziemlich gleich. Soweit sich die Mutter erinnern kann, war die Patientin immer blaß mit einem Stich ins Gelbliche. Sie machte außerdem einen schwächlichen Eindruck, war zart und müde, konnte nur schlecht mit anderen Kindern spielen und stand in der Regel in einer Ecke still. Nebst der Blässe waren oft subjektive Symptome der Anämie vorhanden, hauptsächlich Kurzatmigkeit und Herzklopfen beim Laufen. Ikterus war nie mehr hervortretend als ein leicht gelblicher Stich der Haut; besondere Schwankungen zeigte der Zustand nicht. Sie wurde auch wegen der Gelbsucht nie behandelt. Der Urin war immer rotgelb und hatte einen Bodensatz. Stuhl immer normal, nie lehmfarbig. Hier und da klagte sie über unbestimmte Schmerzen im Magen, doch waren sie nie besonders stark und hatten nicht den Charakter der Kolikschmerzen. Nie interkurrente Krankheiten, keine akuten Infektionen, körperlich normale Entwicklung.

Ihr hämolytischer Ikterus wurde im Jahre 1913 entdeckt, als eine Schwester (Beobachtung 3) ins Reichshospital aufgenommen wurde, und der Arzt von der Abteilung aufgefordert wurde, die Mitglieder der Familie zu untersuchen. Sie wurde dann ambulant in der Krankenhausabteilung untersucht und das Resultat der Untersuchung ist folgendes: Hautfarbe blaßgelblich, Sklieren leicht ikterisch. Die Milz füllt das Abdomen aus, reicht bis 4 cm vom Nabel, ihr vorderster Rand überschreitet um ca. 2 cm die Mitellinie. Hämoglobin 50 %. Sie wurde auf medizinische Abteilung B (Prof. Faber) aufgenommen und lag hier vom 4. Dezember 1913 bis 7. März 1914.

Untersuchung 1913 (Reichshospital). Gut entwickelt, guter Ernährungszustand. Haut und Schleimhäute deutlich anämisch. Die Hautfarbe hat einen schwach gelblichen Stich und es besteht ein leichter, aber sicherer Ikterus der Skleren. Sie ist prognat. Eine leichte indolente Vergrößerung der Lymphdrüsen. Lungenbefund: nichts Abnormes, Herzbefund: schwache blasende Geräusche,



keine Akzent. des P<sub>3</sub>, Leber nicht fühlbar, Milz mit ihrem niedersten Rande bis  $4\frac{1}{2}$  cm unter der Nabelhorizontalen, vorderster Rand reicht  $1\frac{1}{2}$  cm von der Mittellinie. Dämpfung reicht nach oben zur 4. R. Die Länge beträgt ungefähr 25 cm. Zwei deutliche Einkerbungen des vordersten Randes fühlbar. Oberfläche glatt, nicht empfindlich. Sonst bei der Organuntersuchung nichts Abnormes.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 55 %, rote Blutkörperchen 2,500 000, Index 1,1, weiße Blutkörperchen 9000. Trockenpräparat: Die roten Blutkörperchen sind wohlgeformt, Größe etwas ungleich, auffallend viele kleine, stark gefärbte. Ausgesprochene Polychromasie nicht zu finden, aber es finden sich zahlreiche etwas größere und hellere Körperchen, deren Farbennuance ein klein wenig bläulich ist gegenüber den anderen. Ganz vereinzelte Normoblasten in mehreren Präparaten.

Differentialzahlen der weißen Blutkörperchen: Polynukleare neutrophile 63 %, Eosinophile 2 %, Lymphozyten 35 %.

Vitalfärbung nicht vorgenommen.

Mikrometrie: Mitteldurchmesser  $6,7 \mu$ , größter Durchmesser  $8,8 \mu$ , geringster Durchmesser  $4,4 \mu$ . Diese Werte sind möglicherweise zu niedrig, da ich nicht sicher bin, daß ich zu dieser Zeit genau darauf gesehen habe, die deformierten Blutkörperchen (Kugelformen) auszuscheiden.

Osmotische Resistenzprobe:

|                     | I      | II     | III   |
|---------------------|--------|--------|---|
| Datum               | 8. 12. | 28. 1. | 7. 3.   |
| Beginnende Hämolyse | 0,70   | 0,70   | 0,70 % NaCl-Lösung                            |
| Totale              | 0,42   | 0,40   | 0,42 % NaCl-Lösung (kolorimetrisch abgelesen) |

Plasma: gelblich, Gallenfarbstoff. Urin: gelblichrot, + Gallenfarbstoff, + Urobilin.

Faeces nicht acholisch, im Gegenteil sehr dunkel oder rotbraun gefärbt. Wassermann 1. Dezember: +.

Während des Spitalaufenthaltes besserte sich der Zustand ein wenig, indem die Hämoglobinmenge von 55 % auf 65 % anstieg, die Anzahl der roten Blutkörperchen bis 3,400 000, Index schwankte zwischen 1,1 und 0,7, die Zahl der weißen Blutkörperchen zwischen 12 000 und 5000. Ikterus unverändert, ständig sehr schwach. Urin immer dunkelrot, Urobilin + in wachsender Menge ohne Gallenfarbstoff. Häufig sedimentum lateritium und Harnsäurekristalle. Faeces immer stark verfärbt. Sie klagte einigemal über Schmerzen im Leibe, die deutlich in der Milz lokalisiert werden konnten, und diese war zu dieser Zeit empfindlich und vergrößert. Sonst blieb die Milz unverändert groß, die Schmerzanfälle waren nicht heftig, dauerten einen bis mehrere Tage. Eine Veränderung des Ikterus im Anschluß an die Schmerzen wurde nicht beobachtet. Einmal war Neigung zur Diarrhoe. Eisen-Arsen-Behandlung. Während des Spitalaufenthaltes bekam sie Masern, deren Verlauf nichts Besonderes ergab. Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus blieb der Zustand unverändert bis zum Sommer. Da bekam sie aus unbekannter Ursache heftige Diarrhöen und diese hielten einen Monat an und trotzten jeder Behandlung. Die Kräfte nahmen ab und sie starb zu Hause im August 1914 (Bericht Dr. Morchi).

#### Beobachtung 5.

Helga S., 7 Jahre, Frederikssund, Tochter der Beobachtung 1, Schwester der Beobachtung 2, 3, 4 und 6.

Familienverhältnisse: siehe Beobachtung 1.

Anamnese: Patientin ist Zwilling, der zweite Zwilling, auch ein Mädchen, klinisch und hämatologisch von mir untersucht, ist gesund. Bei der Geburt starker Ikterus neonatorum, der im Laufe von 14 Tagen geschwunden ist. Im ersten Lebensjahre hatte sie Keuchhusten mit Bronchitis, sonst keine interkurrenten Krankheiten. Die Eltern sind der Ansicht, daß sie wohl immer etwas blaß gewesen sei, doch legten sie der Sache kein Gewicht bei. Erst als die Krankheit bei den anderen Kindern entdeckt wurde, wurden alle Kinder genauer beobachtet (1914) und sie erzählen, daß die Hautfarbe wohl

immer einen Stich ins Gelbliche hatte. Eigentlicher Ikterus war nie vorhanden. Den Urin haben sie nicht beachtet, der Stuhlgang soll, soweit sie gesehen haben, nie lehmfarben gewesen sein. Nie Hautjucken, nie Schmerzen im Unterleib. Nie subjektiv anämische Symptome. Nie Magendarmanfälle.

Untersuchung 1914: Sie unterschied sich deutlich von ihrer Zwillingsschwester, die gesund war, einen frischen, roten Teint hatte. Die Kranke dagegen war bleich mit einem Stich ins Gelbliche. Die Skleren weiß. Milz reichte bis zur Nabelhorizontale. Osmotische Resistenzprobe der roten Blutkörperchen zeigte beginnende Hämolyse bei 0,70 % NaCl-Lösung.

Seitdem war das Befinden unverändert. Sie hatte ständig ihre gelbbliche Hautfarbe, aber keinen Ikterus. Skleren waren nie gelb. Der Urin hatte in der Regel eine dunklere Farbe als der der Zwillingsschwester, hatte einen rötlichen Bodensatz im Geschirre. Stuhlgang gut gefärbt. Nie anämische Symptome. Klagte auch nie über Müdigkeit, war immer lebhaft und folgte gut in der Schule. Nie Schmerzen im Unterleib oder sonstige Magendarmstörungen, wurde wegen ihrer Krankheit auch nie behandelt.

Untersuchung 29. Mai 1917. Objekt. fand man: gleich groß und entwickelt wie die Zwillingsschwester, aber magerer und schwächer. Hautfarbe bleich mit einem minimalen Stich ins Gelbliche. Skleren weiß. Über dem Präcordium schwache, blasende, systolische Geräusche. Keine Akzent. des P<sub>2</sub>. Abdomen von normalem Aussehen, Leber nicht fühlbar. Milz reicht mit ihrem unteren Rand zur Nabelhorizontale, vorderster Rand 5 cm von der Mittellinie. Oberfläche glatt, nicht empfindlich. Eine Einkerbung im vordersten Rand. Die Länge ist ungefähr 14 cm. Sonstige Organe nichts Bemerkenswertes.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 68 %, rote Blutkörperchen nicht gezählt, weiße Blutkörperchen 12400. Trockenpräparat: Die roten Blutkörperchen in der Größe recht ungleich, zerstreute polychrome, ganz vereinzelte Jollyelemente, ein vereinzelter Normoblast.

Differentialzahlen der weißen Blutkörperchen: Polynukleare neutrophile 66 %, Eosinophile 5 %, Lymphozyten 26 %, Monozyten 3 %. Vitalfärbung: ca. 30 % der roten Blutkörperchen enthalten vitalfärbige Substanzen.

Mikrometrie: Mitteldurchmesser 7,3  $\mu$ , größter Durchmesser 9,0  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,0  $\mu$ . Größe etwas ungleich.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse ca. 0,78 %, halbe Hämolyse 0,50 %, totale Hämolyse ca. 0,38 % NaCl-Lösung.

Die Zahlen sind nicht ganz genau, da das Blut vom Ohre genommen wurde und die Bestimmung nach der Mikromethode gemacht wurde.

Plasma: deutlich ikterisch, + Gallenfarbstoff. Urin: recht klar, + Gallenfarbstoff, ++ Urobilin.

#### Beobachtung 6.

Harry S., 2 Jahre, Frederikssund, Sohn der Beobachtung 1, Bruder der Beobachtung 2, 3, 4, 5.

Familienverhältnisse: siehe Beobachtung 1.

Anamnese: Kein Ikterus neonatorum. Die Eltern gaben an, daß er nie krank war. Nie Magendarmstörungen. Nie Ikterus bemerkt und die Hautfarbe anscheinend gut. Nie Schmerzen geäußert. Die Eltern halten ihn für gesund.

Untersuchung 1914: etwas bleich mit leichtgelblichem Teint, aber unsicherem Ikterus. Die Milz reicht mit ihrem untersten Rand zur Nabelhorizontale. Die osmotische Resistenzprobe zeigte beginnende Hämolyse bei 70 % NaCl-Lösung.

Untersuchung 29. Mai 1917. Er ist nun 4 Jahre alt. In der Zwischenzeit, da ich ihn wiederholt gesehen habe, hat er sich gut entwickelt, die Hautfarbe ist frisch und rot, hatte nie Ikterus oder Schmerzen. Den Urin haben die Eltern nicht beachtet. Der Stuhlgang war immer normal gefärbt. Nie Hautjucken. Nie subjektiv anämische Beschwerden. Die Eltern halten ihn immer noch für gesund und wollen nicht glauben, daß ihm etwas fehle. Keine interkurrenten Krankheiten. Er wurde wegen seiner Krankheit nie behandelt. Objektiv: lebhafter und flinker Knabe, für sein Alter genügend groß, rotwangig, sicher nicht ikterisch, jedoch im Vergleich mit gesunden Kindern hat seine Hautfarbe

doch einen etwas gelblichen Stich. Die Milz wird bei tiefer Respiration eine Fingerbreite unter dem Rippenbogen mit deutlich scharfem Rande gefühlt. Leber unter dem Rippenbogen nicht tastbar. Sonst an den Organen nichts zu finden.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 71 %, Blutkörperchen nicht gezählt. 1–2 % der roten Blutkörperchen enthalten vitalfarbige Substanzen. Mikrometrie: Durchschnittsdurchmesser 7,1  $\mu$ , größter Durchschnitt 9,0  $\mu$  und kleinster Durchschnitt 6,0  $\mu$ . Größen etwas ungleich.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse ca. 68 %, halbe Hämolyse 50 %, totale 38 % NaCl-Lösung. Plasma: deutlich ikterisch, + Gallenfarbstoff. Urin: klar, sauer, recht hell, + Gallenfarbstoff, +++ Urobilin,

#### Beobachtung 7.

Henry M., 3 Jahre alt, Frederikssund, Sohn der Beobachtung 1, Nette der Beobachtung 3, 4, 5 und 6.

Familienverhältnisse: siehe Beobachtung 1 und 2.

Anamnese: Angaben der Mutter, deutlicher Ikterus neonatorum innerhalb einiger Tage geschwunden. Keine Kinderkrankheiten. Wird von den Eltern für gesund gehalten. Nie Ikterus beobachtet, keine Schmerzáußerungen, stets lebhaft und flink.

Untersuchung 20. Mai 1916. Gut genährt, vielleicht etwas bleiche Haut und Schleimhäute, aber kein sichtbarer Ikterus. Die Milz wird mit ihrer Spitze deutlich beim Atmen unter dem Rippenbogen gefühlt. Dämpfung verbreitert. Sonst seitens der Organe nichts Bemerkenswerthes.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 66 %, rote Blutkörperchen 4,200 000, Index 0,8, weiße Blutkörperchen 22800. Mikrosk. des Trockenpräparates: die roten Blutkörperchen in der Größe etwas ungleich, namentlich sind ein Teil kleine, sonst wohlgeformte vorhanden. Keine Polychrome, keine Normoblasten.

Differentialzahlen der weißen Blutkörperchen: Neutrophile Leukozyten 54 %, Eosinophile 1 %, Monozyten 2 %, große und kleine Lymphozyten 43 %.

Vitalfärbung: Ein Teil der roten Blutkörperchen enthält vielfarbige Substanzen. Mikrometrie: Mitteldurchmesser 7  $\mu$ , größter Durchmesser 9,2  $\mu$  kleinster Durchmesser 3,9  $\mu$ . Größe ziemlich ungleichmäßig.

(Osmotische Resistenzprobe und Untersuchung des Plasmas konnten nicht vorgenommen werden, weil eine Venenpunktur nicht gestattet wurde.) Urin: klar, + Urobilin, kein Bodensatz, + Gallenfarbstoff.

Untersuchung 16. Oktober 1917. Zustand unverändert.

#### Beobachtung 8.

Hans R., 52 Jahre, verheiratet, Zigarrenhändler, Fredericia. Vater der Beobachtung 9, 9a, 20, 21 und 22.

Familienverhältnisse: Die Krankheit hat wahrscheinlich ihren Ursprung vom Patienten selbst. Die Mutter hat wohl viel an Bleichsucht gelitten, von Gelbsucht war nie die Rede. Patient hatte neun Geschwister. Davon sind sechs als kleine Kinder gestorben, woran sie gestorben sind, speziell ob sie gelblich waren, kann nicht ermittelt werden. Drei leben und haben Kinder. Keines von diesen bietet Symptome dar wie der Patient. Ich habe selbst eine Anzahl untersucht, fand sie klinisch und hämatologisch gesund. Auch die Frau des Patienten wurde untersucht und gleichfalls gesund befunden. Der Ehe entsprossen acht Kinder, außerdem vier Aborte zwischen den einzelnen Geburten. Zwei Kinder sind klein gestorben; beide schienen an hämolytischem Ikterus gelitten zu haben. Das eine starb mit fünf Jahren an Kroup, war bleich und leicht gelb, hatte eine Milzgeschwulst und wurde für leukämisch gehalten. Das andere wird als Beobachtung 9a angeführt. Von den lebenden leiden vier an hämolytischem Ikterus (Beobachtung 9, 20, 21 und 22). Zwei Töchter, 17 und 18 Jahre alt, wurden von mir klinisch und hämatologisch untersucht und sind gesund. Kindeskinde sind keine vorhanden. In der weiteren Familie sind der Vermutung nach keine ähnlichen Fälle vorhanden.



Anamnese: Die eigene Krankengeschichte des Patienten ist für die ersten Jahre recht mangelhaft. Er weiß, daß er mit fünf Jahren Gelbsucht hatte; weiter litt er als Kind oft an Magenschmerzen, die auf Würmer zurückgeführt wurden. Während des Wachstums hatte er ebenfalls Schmerzen in der Magengegend, namentlich im 16. Lebensjahr, als er in die Lehre kam und schwer zu arbeiten begann. Er erinnert sich, daß er damals fast immer gelblich in den Augen war, da darüber Bemerkungen gemacht wurden. Er war auch etwas blaß, wurde nie behandelt. Den Soldatendienst hat er leidlich überstanden. Zum erstenmal suchte er den Arzt mit 32 Jahren auf, er war müde und matt. Sein Ikterus war auch tiefer. Seither beobachtete er sich selbst genauer und merkte, daß er immer blaßgelb war. Die gelbe Farbe wechselte in der Intensität, war nie besonders stark, in längeren Perioden oft ganz minimal. Nie Hautjucken oder Neigung zu Blutungen. Urin war immer dunkel und hatte einen rötlichen Bodensatz. Faeces nie dunkel. Subjektiv war er matt und müde, es fehlte ihm jede Lust zur Arbeit. Außerdem hatte er oft Anfälle von Schmerzen quer über dem obersten Teil des Abdomen, ohne bestimmte Lokalisation, bald mehr rechts, bald mehr links. Die Schmerzen waren zeitweise kolikartiger Natur und so heftig, daß er sich quer über einen Stuhl auf den Bauch legen mußte. Diese Schmerzen dauerten nur kurz, er hatte aber auch schmerzhaft empfindungen, die länger dauerten, ein Spannungsgefühl oder ein gleichmäßiger Druck in der linken Seite, zeitweise als Stiche. Die Häufigkeit dieser Schmerzanfälle war wechselnd, sie kamen täglich oder es waren auch längere Perioden von mehreren Monaten dazwischen. Gleichzeitig mit oder im Anschlusse an solche Anfälle wurde er müder und matter und sein Ikterus trat mehr hervor, ohne daß er besonders stark wurde. Urin wurde dunkler, die Faeces nie lehmfarbig. Eine deutliche emotionelle Einwirkung auf das Befinden ist zu konstatieren, indem er insbesondere nach Ärgernis stets gelber wurde, sich müder und matter fühlte und häufig Spannungen im Leib und Schmerzen im obersten Teil des Abdomens bekam. Sonst glaubte er nichts bemerkt zu haben, das auf sein Befinden Einfluß hätte; zu bemerken wäre noch, daß er stets Neigung zu Diarrhöe hatte; dies war der Fall, so lange er denken kann. Er hatte stets zwei bis drei Stuhlgänge täglich, dieselben waren oft dünn, haben ihn aber nicht besonders beschwert. Durch Jahre hindurch wurde er teils mit Eisen, teils mit Arsenik behandelt, ohne besonderen Erfolg. Die Diagnose hämolytischer Ikterus wurde im Jahre 1915 von Dr. Gerdes gestellt. Der Patient hatte einige Zeit vorher seinen gewöhnlichen Schmerzanfall, während welchem er durch acht Tage fieberte und Zeichen von Herzinsuffizienz aufwies. Unter Digitalisbehandlung erholte er sich rasch und war nach Angabe des Dr. Gerdes subikterisch, hatte ein leicht anaemisches Aussehen.

Untersuchung 1915 (Dr. Gerdes): Milz wird drei Querfinger breit unter dem R. B. gefühlt. Hämoglobin (Tallquist) 78 %, rote Blutkörperchen 3,300 000, weiße Blutkörperchen 7000, Mitteldurchmesser der roten Blutkörperchen 7,7  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,60 %, totale 0,40 % NaCl-Lösung (kolorimetrisch abgelesen). Plasma ikterisch. Wassermann -. Urin dunkel mit reichlicher Uratabscheidung, Urobilin +, Gallenfarbstoff +.

Am 4. Oktober 1916 hatte ich Gelegenheit, ihn zu untersuchen. Zustand im ganzen unverändert, aber er glaubte, sich in einer guten Periode zu befinden. Objektive untersuchung, finde ich ihn etwas bleich, sonnverbrannt, aber auf der Haut nicht ikterisch, Skleren jedoch leicht gelblich. Über dem Herzen schwaches systolisches Blasen. Milz mit ihrem untersten Rand ca. 2 cm oberhalb der Nabelhorizontale, ihr vorderster Rand 4 cm von der Mittellinie, die Länge wird mit 20 cm, Breite mit 13 cm abgemessen. Der Rand bewegt sich etwas beim Atmen, Oberfläche glatt nicht empfindlich, Leber nicht vergrößert. Seitens der Organe nichts zu bemerken.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 81 %, rote Blutkörperchen 3 990 000, Index 1,01, weiße Blutkörperchen 6600. Im Trockenpräparat sind die roten Blutkörperchen in der Größe ungleich. Keine Poly-

chromasie. Ein vereinzelter Normoblast und ein einzelntes punktiertes Erythrozyt im Präparat. Die weißen Blutkörperchen zerfallen in 68 % neutrophile Leukozyten, 1 % basophile, 1 % Monozyten, 1 % Myelozyten, 29 % Lymphozyten.

Vitalfärbung: Zum Teil enthalten die roten Blutkörperchen vitalfarbige Substanzen.

Mikrometrie: Mitteldurchmesser: 7,9  $\mu$ , größter Durchmesser 8,9  $\mu$ , kleinster 6,3  $\mu$ . Größe ungleichmäßig.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolysc 0,66 %, halbe 0,46 %, ganze 0,40 % NaCl-Lösung. Plasma ziemlich stark ikterisch gefärbt, - Gallenfarbstoff. Urin dunkel, gelbrötlich, Uratniederschlag, +++ Urobilin. +- Gallenfarbstoff.

#### Beobachtung 9.

Ingeborg R., 27 Jahre, unverheiratet, Dienstmädchen, Fredericia, Tochter der Beobachtung 8, Schwester der Beobachtung 9a, 20, 21 und 22.

Familiengeschichte wie Beobachtung 8.

Anamnese: Leicht geboren, aber angeblich starken Ikterus neonatorum. (Die Mutter, die ängstlich war, da ihr Erstgeborenes krank war, beobachtete, daß die Kinder, welche sich später als erkrankt erwiesen, alle ausgesprochen gelb bei der Geburt waren. Sie konnte daher vorhersagen, welche Kinder krank werden würden und welche nicht.) Von Krankheiten, die mit diesem Leiden nicht zusammenhängen, ist zu bemerken, daß sie im ersten Lebensjahre Masern, Keuchhusten und Mumps hatte, mit neun Jahren Scharlach ohne besonders bemerkenswerten Verlauf. Die Menses stellten sich erst mit 20 Jahren ein. Zu Beginn kamen sie in Zwischenpausen von drei bis vier Monaten, dies ist jetzt nicht der Fall, aber wenn sie in Perioden schlechten Befindens ist, besonders wenn sich die Anämie besonders geltend macht (s. u.), kann die Pause durch drei Monate dauern. Nie Partus oder Abort. Venerische Krankheiten werden geleugnet.

Ihre Krankheit manifestierte sich schon während ihres frühen Alters, sie wurde behandelt mit der Diagnose Bleichsucht, Ikterus, Leukämie? und eine Zeitlang sogar als „Morbus cordis familiaris“, da sie sowohl wie auch ihre Geschwister auf Grund ihrer Anämie an Herzklopfen, Kurzatmigkeit bei anstrengenden Arbeiten litten, anämische blasende Geräusche im Präkordium aufwiesen. Außerdem wurden sie, wie unten noch mitgeteilt wird, auf Gallensteinleiden behandelt.

Die Symptome ihres hämolytischen Ikterus waren jedoch die gewöhnlichen. Ikterus: der ict. neon. schwand sehr rasch; mit 2½ Jahren begann sie wieder gelb zu werden und wurde ärztlicherseits auf Gelbsucht behandelt. Seitdem hat sie wohl ständig, jedoch in wechselnder Intensität Ikterus gehabt. In den guten Perioden war er kaum sichtbar, da sich hier nur eine Spur in den Skleren zeigte, dies war jedoch die Regel. Zu Zeiten schlechter Perioden war der Ikterus deutlicher sowohl in den Skleren wie auf der Haut, aber diese war nur ein einzigesmal während des noch mitzuteilenden zweifellosen Gallensteinanfalles besonders stark. Der Urin war immer dunkel, rotgelb und hinterließ Flecken in der Wäsche, außerdem setzte er immer einen roten Niederschlag ab. Faeces immer dunkelbraun, stark gefärbt, mit Ausnahme des Gallensteinanfalles. Nie Hautjucken.

Wie lange der Milztumor besteht, weiß sie nicht, die Mutter meint aber, er sei bereits vom Arzte bemerkt worden, als sie ein kleines Kind war. Aufklärungen während des Wachstums sind mangelhaft. Subjektive Symptome waren: Müdigkeit und Mattigkeit sowie Schmerzen im Unterleibe. Müdigkeit und Mattigkeit wechselten ab und waren am stärksten zu Zeiten, da sie stärker ikterisch und anämisch war. Die Schmerzen waren zumeist im Epigastrium lokalisiert, sie hatten den Charakter einer spannenden Empfindung von kürzerer oder längerer Dauer und im Anschluß an dieselben wurde sie mehr gelb und müde. Sie drückte sich selbst aus „die Milz spanne sie“. Über deren Größenverhältnisse während dieser Zeit weiß sie nichts anzugeben. Bestimmt

in der Milzregion sind sie nicht lokalisiert, sie sitzen auch im Epigastrium gegen die Lebergegend. Außer diesen Schmerzen hatte sie jedoch in den späteren Jahren eine Reihe von Anfällen mit typischem Charakter der Gallenstein-  
koliken. Den ersten Anfall hatte sie mit 23 Jahren und dann hatte sie vier ähnliche Anfälle. Sie begannen plötzlich ohne jede Gelegenheitsursache mit heftigen Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen und Erbrechen, sie wurde stark ikterisch, der Urin wurde bierfarben, die Stühle hell. Morphiumeinspritzung. Der Arzt erklärte den Anfall als Gallensteinkolik. In ihrem Zustande war ein ständiger starker Wechsel zu beobachten. Schlechte Perioden mit Spannungen in der Milzgegend, stärkerem Ikterus und stärkerer Müdigkeit wechselten mit guten Perioden, wo diese Symptome wenig hervortraten. Sinnesbewegungen beeinflussten wesentlich ihren Zustand. Zorn oder Ärger verschlimmerten ihn, haben oft den ganzen Anfall hervorgerufen. Starke spannende Schmerzen in der Milz gegen das Epigastrium mit nachfolgendem leichten Ikterus und Müdigkeit. Solche Anfälle, mehr oder minder stark auftretend, dauerten Stunden oder Tage, waren aber auch der Anfang einer durch Wochen andauernden schlechten Periode. Sie erinnert sich z. B., daß sie als Kind einmal krank wurde, weil sie ihre neuen Schuhe zu einen Pfingstausflug nicht bekam; auch körperliche Anstrengungen verschlimmerten den Zustand. In den letzten Jahren, da sie in Diensten war, hatte sie immer ihren Kummer, da sie am Sonntag meist gelb war, denn „in den Haushaltungen war am Sonnabend so viel zu tun und zu bestellen, daß sie hiervon müde und nervös wurde“. Magendarmfunktion war immer in Ordnung. Sie hat jede Speise vertragen, Stuhl war täglich spontan. In Zeiten, da sie am meisten anämisch war, hatte sie Herzklopfen und bei Anstrengung etwas Atemnot. Im Jahre 1914 kam sie auf Grund einer Bronchitis in das Frederiksberg Hospital, Abt. B. Hier wurde zum erstenmal die Diagnose hämolytischer Ikterus gestellt.

Untersuchung: 1915: Leicht anämisch und ikterisch. Auskultatorisch Bronchitis und anämische Geräusche über dem Herzen. Milz 8 cm unter dem R.B. Milzdämpfung nach oben bis zum oberen Rand der siebenten Rippe. Hämoglobin (Sahli) 50–60 %, rote Blutkörperchen 2,500 000–2,800 000. Index 1,0. Im Trockenpräparat etwas Polychromasie und Anisozytose, sonst nichts.

Osmotische Resistenzprobe (Dr. Leschly): Beginnende Hämolyse 0,70 %, totale Hämolyse 0,42 % NaCl-Lösung. Ewalds Probemahlzeit: Menge 85 ccm, Kongo 38, Phenolphthalein 63.

Während des Spitalaufenthaltes wurde sie teils mit Eisen und Arsen, teils mit Röntgenbestrahlung der Milz behandelt, ohne besondere Beeinflussung des Befindens. Bei der Entlassung war die Resistenzbestimmung beginnende Hämolyse 0,68 %, totale Hämolyse 0,44 % NaCl-Lösung.

Zu Beginn des Jahres 1916 wurde sie von Dr. Gerdes untersucht und folgender Befund festgestellt: Gesicht ziemlich bleich mit gelblichem Stich. Skleren deutlich ikterisch. Herzstoß im 5. J.R. etwas nach innen von der Papillarlinie, über allen Ostien, namentlich der Spitze, schwache systolische Geräusche. Lungen normal. Bauch nicht gespannt. Die Milz wird einen Finger breit unter der Nabelhorizontale gefühlt, reicht nach vorne zur Mittellinie. Milzdämpfung beginnt in der Achselhöhle zwischen 4. und 5. Rippe. Milz von fester Konsistenz mit dickem Rand, nicht druckempfindlich. Leber nicht tastbar.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 55 % (Tallquist), rote Blutkörperchen 2,700 000, weiße Blutkörperchen 9000. Im Trockenpräparat leichte Anisozytose, geringe Poikilozytose, leichte Polychromasie, keine Normoblasten. Mitteldurchmesser 7,8  $\mu$ , größter Durchmesser 9,6  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,2  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe (kolorimetrisch abgelesen): beginnende Hämolyse 0,74 %, totale Hämolyse 0,44 % NaCl-Lösung. Plasma: gelblichrot, gibt Gallenfarbstoffreaktion. Urin sauer, reichliche Uratabscheidung, + Urobilin, - Gallenfarbstoff.

Im Dezember 1916 hatte ich Gelegenheit, die Patientin zu untersuchen. Sie war stets müde und matt und mußte ihre Stelle als Dienstmädchen in einer



Familie aufgeben, da sie die Arbeit nicht bewältigen konnte. Oft Spannungsgefühle im Epigastrium. Objektiv fand man: Groß und kräftig gebaut, gut genährt, Höhe 162 cm, Gewicht 61 kg. Ist flink und intelligent. Aussehen anämisch, leichter Ikterus der Haut, deutlich der Skleren. Ausc. cordis: Über allen Ostien schwaches systolisches Geräusch, II P.T. nicht akzentuiert. Herztätigkeit regelmäÙig. Leber nicht fühlbar. Milz reicht mit ihrer Spitze bis 6 cm unter die Nabelhorizontale bis hinunter in die linke Darmbeingrube. Mit ihrem vordersten Rand reicht sie zur Mittellinie. Keine Einkerbungen des Randes. Bei der Atmung deutlich verschiebbar, glatt, recht derb, wenig empfindlich. Sonst nichts an den Organen.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 61 %, rote Blutkörperchen 3,100 000, Index ca. 1,0, weiÙe Blutkörperchen 14 400. Im Trockenpräparat teilweise Anisozytose, verteilte polychrome rote Blutkörperchen, vereinzelte Normoblasten. Die weiÙen Blutkörperchen bestehen aus polynukleare Neutrophile 78 %, Eosinophile 1 %, Monozyten 2 %, Myelozyten 1 %, Lymphozyten 17 %. Vitalfärbung: Teilweise enthalten die roten Blutkörperchen vitalfarbige Substanzen. Mitteldurchmesser 7,7  $\mu$ , größter Durchmesser 9,1  $\mu$  kleinster Durchmesser 6,1  $\mu$ . Die Größe durchwegs nicht gleichmäÙig.

Osmotische Resistenzprobe: beginnende Hämolyse 0,72 %, halbe Hämolyse 0,48 %—0,46 %, totale Hämolyse 0,36 % NaCl-Lösung. Plasma: deutlich ikterisch, leicht opaleszierend, ++ Gallenfarbstoff. Mit der Urobilinreaktion bekommt man eine zweifelhaft grünliche Fluoreszenz. Urin: rotgelb, reichliche Uratabscheidung, ++ Urobilin, ÷ Gallenfarbstoff.

#### Beobachtung 9 a.

Anna R., 1½ Jahre alt, gest. 1902, Tochter der Beobachtung 8. Sie hat nach Ansicht der Eltern an der gleichen Krankheit gelitten wie ihre Geschwister, und ein Journal, daÙ ich mir vom Kinderkrankenhause von Odense beschafft habe, wo sie aufgenommen war und gestorben ist, bestätigt diese Annahme. Der Auszug aus dem Journale lautet: rechtzeitige Geburt, wog 8 Pfund. Drei Wochen alt wurde sie ikterisch, was im Laufe von acht bis zehn Tagen sich verlor. Seither hatte sie eine wechselnde Farbe. Auf Grund dyspeptischer Zustände Spitalsaufnahme. Objektiver Befund: kleines, mageres Kind, wachsbleich, leicht gelblicher Teint. Leichte periphere Mikroadenitis. Systolisches Blasen über dem Präkordium. Abdomen im oberen Teil vorgetreten. Leber zwei bis drei Querfinger unter dem R. B. tastbar. Milz füllt das ganze linke Hypochondrium und erreicht die linke fossa iliaca. Vorderster Rand ein Querfinger von der Mittellinie. Keine Aszites. Sonst an den Organen nichts Besonderes. Keine Zeichen von Rachitis. Hämoglobin 10—15 %, rote Blutkörperchen klein, keine Poikilozytose, keine Makrozyten. Scheinbar geringe Vermehrung der weiÙen Blutkörperchen. Urin: etwas dunkel, Stuhl gelbbraun, dunkel gefärbt. Sie lag zwei Monate im Krankenhaus mit verschiedenen Darmsymptomen, denen sie erlag. Die Diagnose lautete: Tumor hepatis, tumor lienis, Adenitis universalis.

#### Beobachtung 10.

Valdemar G., 54 Jahre, Hausbesitzer, Kolding. Vater der Beobachtung 11 und 23.

Familienverhältnisse: Beide Eltern anscheinend frei von hämolytischem Ikterus. Patient hatte neun Geschwister und seiner Meinung nach war keines derselben von der Krankheit befallen. Eines der Geschwister habe ich untersucht und gesund befunden. Patient ist verheiratet, die Frau, die ich flüchtig untersucht habe, scheint gesund zu sein. Der Ehe entstammen acht Kinder, hiervon sind zwei gestorben, die Ursache ist nicht zu erfragen, sie sollen „wachsbleich“ gewesen sein, zwei leiden an hämolytischem Ikterus (Beobachtung 11 und 23), vier bieten nach Ansicht der Familie keine Symptome der Krankheit dar; eines habe ich mit negativem Erfolge untersucht.

Anamnese: Der Patient war als Kind ungewöhnlich müde und stille, spielte nicht mit anderen Kindern und schlief viel. Schon damals war er

bleich. Während des Wachstums blieb die Müdigkeit gleich, und er hatte ein blaßgelbes Aussehen. „Man hielt ihn für einen Ausländer“ Von einem wirklichen Ikterus weiß er nichts, aber er erinnert sich, daß der Urin schon damals auffallend dunkel war. Mit 17—18 Jahren hat ein Arzt erklärt, er habe Gelb- und Bleichsucht. Er meint auch, daß er zu dieser Zeit Schmerzen in der linken Seite hatte, aber wann diese eigentlich begonnen haben, kann er nicht sicher angeben. Die Milzgeschwulst wurde, seinen Angaben nach, zu Beginn der 20er Jahre konstatiert, er war zu der Zeit in Amerika, und die Krankheit wurde als chronische Malaria angesehen.

Während der letzten 30—40 Jahre war der Zustand folgender: Er fühlte sich müde, energielos, träge. Zeitweise hatte er Schmerzen in der linken Seite unter dem linken Rippenbogen lokalisiert, in der Dauer von einigen Minuten bis zu mehreren Tagen, die als Stiche oder Druck empfunden wurden. Zuweilen waren sie so stark, daß er ihretwegen liegen mußte. Die Schmerzen kamen und vergingen spontan, doch wurden sie leicht durch körperliche Arbeit hervorgerufen. Außerdem hatte er wiederholt rechterseits Schmerzen vom Charakter der Gallensteinschmerzen. Diese waren mehr kolikartig, mehr gegen den rechten Rippenbogen lokalisiert und strahlten nach dem Rücken aus. Sie wurden ebenfalls durch körperliche Arbeit hervorgerufen. Einmal, im Alter von 22 Jahren, hatte er einen typischen Gallensteinanfall mit kolikartigen Schmerzen, tiefem Ikterus, dunklem Urin und lehmfarbenen Stuhle; sonst pflegten aber Symptome eines Rententionsikterus nach den Schmerzen nicht aufzutreten. Erbrechen bei den Schmerzanfällen war nie. Anämie war nicht ausgesprochen. Subjektive anämische Symptome hatte er nie.

Der Ikterus schwankte sehr in seiner Intensität. Oft war er, praktisch genommen, unsichtbar, zu anderen Zeiten mehr hervortretend. Richtig tief war er nur nach dem erwähnten Gallensteinanfall, damals bestand auch Hautjucken, Neigung zu Blutungen. Der Urin war immer dunkel, rotgelb und hatte fast immer einen roten Bodensatz. Der Stuhlgang war immer, abgesehen von der genannten Periode, stark braungelb gefärbt. Sein Befinden, das deutlich vom Grade des Ikterus abgelesen werden konnte, wurde von Ärgernissen und Mißgeschick stark beeinflußt und da er sehr empfindlicher Natur und launenhaft ist, macht ihm seine Krankheit viel Unbehagen. Die gelben Perioden fallen im großen und ganzen mit den Schmerzperioden zusammen. Die Milzgeschwulst war in den letzten Jahren konstant, über ihre Größe sind keine Aufklärungen zu haben. Er wurde jahrelang mit Eisen und Arsen behandelt sowie Chinin, aber augenscheinlich ohne Erfolg. Nie Röntgenbestrahlung. Nie im Krankenhaus gewesen. Als Soldat wurde er wegen Schwäche entlassen. Venerische Krankheiten negiert. Keine nennenswerten interkurrenten Krankheiten. Magendarmfunktionen normal.

Am 6. Februar 1917 untersuchte ich ihn. Er war mager, machte einen etwas trägen und müden Eindruck. Hautfarbe blaßgelblich, Skleren leicht ikterisch, keine perif. Drüsengeschwulst, Lungen und Herz nichts Abnormes. Abdomen normales Aussehen. Leber erscheint mir vergrößert. Die Milz wird mit ihrem untersten Rande ungefähr in der Höhe der Nabelhorizontale gefühlt, bewegt sich deutlich mit der Atmung. Sonst nichts Abnormes seitens der Organe.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 85 %, rote Blutkörperchen 4,270 000, Index 1,0, weiße Blutkörperchen 14,410. Im Trockenpräparat: Die roten Blutkörperchen in der Größe etwas ungleich, aber sonst gut geformt. Die weißen Blutkörperchen bestehen aus 65 % polynukleare neutrophile,  $\frac{1}{2}$  % Eosinophile, 2 % Monozyten, 32 % Lymphozyten, vorwiegend große. Circa 3 % der roten Blutkörperchen enthält vitalfarbige Substanzen. Mitteldurchmesser 7,3  $\mu$ , größter Durchmesser 8,3  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,0  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,64 %, halbe 0,48 %, ganze 0,36 % NaCl-Lösung. Plasma stark ikterisch, ++ Gallenfarbstoff, Verdünnungszahl 25, + Urobilin. Urin recht dunkel, rotgelb, ohne Bodensatz, +++ Urobilin, ÷ Gallenfarbstoff.

## Beobachtung 11.

Carla G., 25 Jahre, ledig, Assistentin, Tochter der Beobachtung 10. Familienverhältnisse unter Beobachtung 10.

Anamnese: Über Ikterus neonatorum nichts bekannt. Mit zehn bis zwölf Jahren wegen Bleichsucht behandelt, sonst über den Gesundheitszustand nichts zu bemerken bis vor zwei Jahren, wo sie hie und da ein leicht gelbliches Aussehen hatte, so daß die Umgebung es wahrnehmen konnte. Suchte den Arzt nicht auf, legte dem auch keine Beachtung bei. Sie wußte, daß die gelbliche Farbe nach angestrengter Arbeit und Verkühlungen stärker hervortrat. Sie erinnert sich nicht, blaß gewesen zu sein. Von subjektiven Erscheinungen bemerkt sie eine leichte Müdigkeit, namentlich während der gelben Perioden, in letzterer Zeit unbestimmte Schmerzen im Abdomen, in dessen oberster Partie lokalisiert, etwas seitwärts, als spannende Empfindungen oder Kneifen empfunden, nie aber besonders stark und legt ihnen auch kein Gewicht bei. Urin pflegt dunkler zu sein als der anderer, Stuhlgang normal gefärbt. Keine Magen-Darmstörungen. Leidet und wird behandelt wegen hochgradiger Myopie und Retinalablösung. Hält sich aber sonst für gesund.

Untersuchung Mai 1917: Sie hatte zur Zeit einen recht anstrengenden Dienst als Küchenassistent und fühlte sich hiervon oft recht müde. Objektiv rotwangig, von gesundem und kräftigem Aussehen. Nicht anämisch, nicht deutlich ikterisch, doch hat die Haut einen leicht gelblichen Stich, Skleren weiß, Milz unter dem R. B. nicht tastbar, Dämpfung etwas vergrößert, Leberdämpfung nicht vergrößert. Abgesehen von ihrem Augenleiden sonst nichts zu bemerken.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 77 %, rote Blutkörperchen 3,210,000, Index 1,2, weiße Blutkörperchen 15,100. Im Trockenpräparat: Die roten Blutkörperchen gleichartig und wohlgeformt, keine Normoblasten. Die weißen Blutkörperchen zerfallen 71 % polynukleare Neutrophile, 1 % Eosinophile, 24 % Lymphozyten,  $\frac{1}{2}$  % Myelozyten, 1 % Mastzellen,  $1\frac{1}{2}$  % Monozyten, 2–3 % der roten Blutkörperchen enthalten vitalfarbige Substanzen. Der Mitteldurchmesser 7,3  $\mu$ , größter Durchmesser 8,4  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,0  $\mu$ . Größe ziemlich gleichmäßig.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,60 %, halbe Hämolyse 0,46 %, totale Hämolyse 0,36 % NaCl-Lösung. Plasma stark ikterisch, + Gallenfarbstoff, Verdünnungszahl 9, Urobilinreaktion nicht vorgenommen. Urin hell, etwas Uratabscheidung, + Gallenfarbstoff, +++ Urobilin.

## Beobachtung 12.

Jens A., 35 Jahre, verheiratet, Maler, Nörre Snede, Vater der Beobachtung 13.

Familie: Weder die Eltern noch andere Familienmitglieder haben nach Ansicht des Kranken ähnliche Fälle dargeboten. Patient ist das vierte von fünf Geschwistern. Die anderen vier sollen gesund sein. Patient ist verheiratet. Die Frau, klinisch und hämatologisch von mir untersucht, ist gesund. Zwei Kinder, von denen das ältere, Beobachtung 13, hämolytischen Ikterus hat, während das jüngere, ebenfalls klinisch und hämatologisch untersucht, gesund ist. Keine toten Kinder.

Anamnese: Über sein Vorleben berichtet der Patient: Nach der Angabe der Mutter soll er als Neugeborener gelb gewesen sein. Hatte Kinderkrankheiten, war aber sonst als Knabe kräftig und gesund und es wurde nicht beobachtet, daß er gelb gewesen sei. Erst im Konfirmationsalter beobachtete man, daß er blaß aussehe, und er wurde auch wegen Bleichsucht behandelt. Beim Laufen oder Steigen wurde er leicht kurzatmig. Mit 18 Jahren litt er eine Zeitlang an Müdigkeit und Mattigkeit, und man bemerkte zu der Zeit, daß er leichte Gelbsucht hatte. Seitdem war er stets gleich blaß-gelb, doch schwankte die gelbe Farbe an Intensität, zu Zeiten war sie ganz unsichtbar, zu Zeiten recht stark, ohne doch besonders tief zu werden. Zu Zeiten der gelben Perioden fühlte er sich schlechter in der Weise, daß er vorerst matt, müde, schläfrig und erst am folgenden Tage gelb wurde. Er beob-



achtet, daß er Argernisse, Widerwärtigkeiten und Kälte schlecht verträgt. Ein einzigesmal Hautjucken, dieses scheint aber nicht mit dem Ikterus im Zusammenhang zu stehen, es waren gleichzeitig Prurigoflecke, namentlich am Unterarm, zu sehen. Nie hämorrhagische Diathese. Faeces immer dunkel, Urin dunkel. Schmerzen hat er nie gehabt, hier und da die Empfindung „wo die Milz sitze“. Er ist der Ansicht, daß er von klein auf seine Milzgeschwulst habe, indem er immer einen „dicken Magen“ hatte, und „der Magen lag nie an richtiger Stelle“, mehr links oben gegen den Rippenbogen. Der Arzt konstatierte die Milzgeschwulst während des zu erwähnenden Spitalaufenthaltes vor ca. zehn Jahren. Sonst ist zu bemerken, daß er stets, schon als Kind, Neigung zu häufigem und losem Stuhlgange hatte, doch hat er nie etwas deshalb getan, und es scheint auch die Ernährung keinen Einfluß hierauf auszuüben. Es hat ihm auch nicht besonders beschwert. Er war wiederholt in Spitalbehandlung. Vor zehn Jahren lag er in Berlin. Die Aufnahme in das Krankenhaus geschah namentlich aus dem Grunde, weil er sich matt und müde fühlte und nicht instande war, seine Arbeit zu versehen. Er weiß nicht, wie daselbst die Diagnose lautete, man hat ihm jedoch die operative Entfernung der großen Milz vorgeschlagen. Ein Jahr hernach wurde er zu Hause krank und lag einen Monat lang zu Bette. Er erkrankte plötzlich unter hohem Fieber, das acht Tage dauerte. Der Ikterus soll zu der Zeit geringer gewesen sein, der Arzt meinte, es könnte vielleicht ein Typhus vorliegen, die Milz war sehr groß. Vom 8. Juli bis 28. November 1911 lag er im Reichshospital, medizinische Abteilung A (Prof. Gram) mit der Diagnose: Tumor lienis, Anämie, Ikterus (Urobilin), Mb. cordis, Malaria chron. (?), partielle Atrophie des r. n. opt., Otitis med. supp. chr. Man fand damals: Leichten Ikterus und Bilirubinämie nebst Urobilinurie, aber kein Gallenfarbstoff im Urin. Faeces braun, mittelstarke Anämie. Hämoglobin schwankte zwischen 56 und 77 %, Anzahl der roten Blutkörperchen zwischen 2,8 und 3,9 Mill., die der weißen Blutkörperchen zwischen 5,600 und 15,000. Die Milz reichte mit ihrer Spitze etwas unter die Nabelhorizontale und ihr vorderster Rand war nur ein wenig von der Mittellinie entfernt. Außerdem war eine leichte Dilatation des Herzens mit blasenden Geräuschen über dem ganzen Präkordium, keine deutliche Akzent. des II. P. T. Probemahlzeit: 108 cm<sup>3</sup>, Kongo 20, Phenolphthalein 40, Wassermann negativ. Otoskopie zeigte: Otitis chron. supp. dextra, Ophthalmoskop. eine erwähnte partielle Atrophie des r. nerv. opt. Er wurde mit Chinin, Arsen und energischer Röntgenbestrahlung behandelt, doch war der Zustand bei der Entlassung unverändert.

Am 20. Juli 1917 untersuchte ich ihn. Er übte sein Malergewerbe aus und befand sich zur Zeit ganz wohl. Objektiv deutlicher Ikterus, leicht anämisches Aussehen, Milz reichte zwei Fingerbreiten unter die Nabelhorizontale, fast bis zur Mittellinie. Die Länge betrug ca. 23 cm. Oberfläche glatt, nicht empfindlich. Deutliche Verschiebung des Leberrandes beim Atmen. Leber nicht fühlbar, wahrscheinlich nicht vergrößert. Sonst war es auf Grund äußerer Umstände schwierig, eine genaue Untersuchung vorzunehmen.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 85 %, rote Blutkörperchen 4 270 000, Index 1, weiße Blutkörperchen 13 200, die roten Blutkörperchen in der Größe ungleich, ganz vereinzelt polychrome, keine Normoblasten. Die weißen Blutkörperchen zerfielen: Polynukleare Neutrophile, 72 %, Eosinophile 1 %, Rest 27 % sind mononukleare Formen, hauptsächlich große Lymphozyten. Von den roten Blutkörperchen enthielten 10 % vitalfarbige Substanzen. Mitteldurchmesser 7,2  $\mu$ , größter Durchmesser 9,8  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,0  $\mu$ . Die Größe ungleichmäßig, zahlreiche kleine zwischen 6 und 7  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,88 %, halbe 0,62 %, totale 0,44 % NaCl. Die Zahl 0,88 % ist vielleicht etwas zu hoch, da das Blut per Rad fünf Meilen transportiert werden mußte an einem warmen Sommertage, und es ist nicht ausgeschlossen, daß es ein wenig gelitten hat. Es war jedoch im Glase keine spontane Hämolyse bemerkbar, und es wurde gleichzeitig ein Blut von Beobachtung 13 mit ungewöhnlich geringen Zahlen transportiert. Plasma stark ikterisch, ++ Gallenfarbstoff, Verdünnungszahl 32, Urin rot-gelb, + Gallenfarbstoff, + Urobilin.

## Beobachtung 13.

Elny A., 13 Jahre, Nörre Snede, Tochter der Beobachtung 12.

Familie: Siehe Beobachtung 12.

Anamnese: Hatte durch einige Tage einen leichten Ikterus neonatorum. Außer Keuchhusten keine interkurrenten Krankheiten. Stuhlgang oft flüssig während der ersten zwei Jahre. Die Eltern vermuten, daß das Kind an demselben Leiden erkrankt ist wie der Vater, da das Kind hie und da eine leicht gelbliche Farbe hat und gelb in den Augen ist. Gleichzeitig ist der Urin rötlich, der Stuhlgang jedoch immer braun. Die Mutter merkte, als das Kind noch klein war, daß der Urin so viele Flecken in der Wäsche hinterließ. Andere Symptome waren nicht vorhanden. Keine Müdigkeit, nie Schmerzen. Das Kind gedieh gut und spielte lebhaft mit anderen Kindern. Ich untersuchte sie am 20. Juli 1917. Der Ikterus war nicht besonders sichtbar, nur im Vergleich mit anderen Kindern merkte man, daß es gelblich ist. Skleren weiß, Aussehen nicht anämisch. Milz wird mit ihrer Spitze deutlich gefühlt direkt unter dem R. B., bewegt sich bei den Atembewegungen. Nach der Größe der Dämpfung mißt die Milz 12 cm in der Länge, die Leber erscheint nicht vergrößert. Seitens der übrigen Organe nichts Abnormes.

Blutbefund: Hämoglobin 95 %, rote Blutkörperchen 4,750,000, Index 1, weiße Blutkörperchen 19,100. Im Trockenpräparat zeigen sich die roten Blutkörperchen in der Größe gleichmäßig und gut geformt; einzelne verstreute Polychrome. Keine Normoblasten. Die weißen Blutkörperchen verteilen sich: Polynukleare Formen 55 %, hiervon 2 % eosinophile, mononukleare Formen 43 %, davon die Mehrzahl Lymphozyten, zumeist große; ganz vereinzelte sichere Myelozyten. 2–4 % der roten Blutkörperchen enthalten vitalfarbige Substanzen.

Mikrometrie: Größter Durchmesser 9,0  $\mu$ , Mitteldurchmesser 7,5  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,3  $\mu$ . Größe gleichmäßig.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,56 %, halbe 0,46 %, totale 0,38 %, NaCl-Lösung. (Die Bestimmungen wurden, da das Blut dem Ohre entnommen wurde, mittelst Mikromethode vorgenommen.) Plasma schwach, aber deutlich ikterisch. Urin recht hell, weder Gallenfarbstoff noch Urobilinreaktion positiv.

## Beobachtung 14.

Wilhelmine H., 49 Jahre, Großhändlersgattin, Skodsborg.

Familie: Mutter der Beobachtung 15.

Trotz eindringlichen Fragen ist es nicht möglich, eine Aufklärung zu erhalten, ob in ihrer Familie ähnliche Krankheiten vorgekommen sind, mit Ausnahme der Tochter, Beobachtung 15. Weder in aufsteigender Familie noch unter ihren vielen Geschwistern oder deren Kindern fanden sich solche, die zur Diagnose hämolytischer Ikterus Anlaß geben würden. Ein Bruder, der in Amerika lebt, soll einen dunklen, gelblichen Teint besitzen, aber man weiß nichts über sein Befinden. Der Mann der Kranken soll gesund sein. Außer der Tochter (Beobachtung 15) kein Kind, dagegen einmal Abortus.

Anamnese: Sie selbst war bisher immer gesund. Erst in den letzten Jahren begann sie an Gicht in den Sprunggelenken zu leiden. Ihr hämolytischer Ikterus wurde rein zufällig vor einem Jahre entdeckt, als ihr Arzt, der sie wegen ihres Gichtleidens behandelte, gelegentlich einer Untersuchung den Milztumor entdeckte, von welchem sie nichts wußte. Sie wurde hierauf einige Zeit hernach im St. Lukas-Stifte behufs näherer Untersuchung aufgenommen (5. Dezember 1916 bis 12. Dezember 1916). Sie befand sich mit Ausnahme der Gicht in beiden Füßen ganz wohl, war weder müde, noch hatte sie Schmerzen. Aus dem Journale im St. Lukas-Stifte ist anzuführen: Patient hat eine leicht dunkle Hautfarbe, aber kein sicherer Ikterus. Sie ist nicht besonders anämisch. Unter dem linken Rippenbogen wird ein Tumor gefühlt, der zwei bis drei Querfinger unter dem Rippenbogen palpiert wird. Über dem Tumor gedämpfter Perkussionston, der sich über die ganze Milzdämpfung erstreckt, reicht in der

vorderen Achsellinie zur achten Rippe und in der mittleren Achsellinie zur zehnten Rippe. Der Rand ist fest, dick, mit deutlichen Einkerbungen, stark beweglich bei der Atmung, so daß man nicht zweifeln kann, daß es sich hierbei um die Milz handelt. Die Leber erreicht nicht den Rippenbogen. Kein Zeichen von Ascites. Starkes Reiben und Knacken in beiden Fußgelenken bei Bewegungen und ausgesprochener pes plano-valgus auf beiden Seiten. Sonst nichts Besonderes an den Organen.

Blutuntersuchung: Hämoglobin (Sahli) 70 %, rote Blutkörperchen 3 200 000, Index 1,1. Das Blut, das ich zu untersuchen Gelegenheit hatte, zeigte bei der osmotischen Resistenzprobe: Beginnende Hämolysse 0,64 %, halbe Hämolysse 0,48 %, totale Hämolysse 0,36 % NaCl-Lösung. Plasma war recht stark ikterisch verfärbt und gab deutliche Gallenfarbstoffreaktion.

Im Mai 1917 sah ich die Patientin wiederholt; sie befand sich, abgesehen von der Gicht, vortrefflich, war nicht müde und merkte von ihrer Krankheit überhaupt nichts, so daß sie nicht daran geglaubt haben würde, wenn sie nicht von ihrem Milztumor Kenntnis gehabt hätte. Sie war nicht besonders anämisch, nicht deutlich ikterisch. Etwas dunkel im Gesicht mit leicht gelblichem Stich, ähnlich dem bei brünetten Menschen, aber nicht die geringste Spur eines bestehenden Ikterus, ebenso wenig in den Skleren. Sie war kräftig, gut genährt und machte einen gesunden Eindruck. Ich erhielt die Erlaubnis, eine ergänzende Blutuntersuchung vorzunehmen. Diese ergab: Hämoglobin 79 %, rote Blutkörperchen 3 435 000, Index 1,16, weiße Blutkörperchen 7100. Im Trockenpräparate rote Blutkörperchen gleich, wohlgeformt, keine Normoblasten. Die weißen Blutkörperchen zerfallen in 69 % polymukleare Neutrophile,  $\frac{1}{2}$  % Eosinophile, 6 % Monozyten, 3 % Myelozyten,  $\frac{1}{2}$  % Mastzellen, 22 % Lymphozyten. 3–5 % der roten Blutkörperchen enthalten vitalfarbige Stoffe. Mitteldurchmesser  $7,5 \mu$ , größter Durchmesser  $9,0 \mu$ , kleinster Durchmesser  $6,0 \mu$ .

Urin: hell, + sedimentum lateritium, + Urobilin, + Gallenfarbstoff.

Nachdem die Krankheit erkannt wurde, versuchte ich, die Patientin über ihre früheren Symptome zu befragen, aber das Resultat war rein negativ. Sie war nie so anämisch, daß sie es selbst beobachtet hätte, wurde auch während des Wachstums wegen Anämie nie behandelt. Vor zwei Jahren hat der Arzt eine Blutprobe entnommen, es waren 70 % Hämoglobin nach Tallquist bestimmt. Sie hatte nie Schmerzen irgendeiner Art im Abdomen. Nie Müdigkeit, war stets heiter und guter Laune. Nie Hautjucken. Magendarmfunktionen waren immer tadellos. Faeces immer gut gefärbt; das einzige, was sie bemerkt hat, war, daß der Urin während ihres ganzen Lebens auffallend rötlich war und stets einen Bodensatz im Geschirre hinterließ.

#### Beobachtung 15.

Johanne H., 34 Jahre, unverheiratet, Tochter der Beobachtung 14. Familienverhältnisse: Siehe Beobachtung 14.

Anamnese: Verlauf der Geburt normal. Starker Ikterus neonatorum, der im Verlaufe einiger Wochen geschwunden ist. Von Kinderkrankheiten im Alter von 4–5 Jahren Scharfblattern und Masern, Menses mit 16–17 Jahren regelmäßig, nie zu stark, dauerte ca. acht Tage. Gleich der Mutter glaubt sie, daß sie immer gesund gewesen sei, es noch immer ist und eine Nachforschung nach Symptomen eines hämolytischen Ikterus bleibt negativ. Sie war nie ikterisch, hat ein „südländisches“ Aussehen, war aber nie auch nur im geringsten gelb in den Skleren. Der bleiche Teint, den sie immer hatte, wurde nie auf Bleichsucht zurückgeführt, sondern als ein Teilcharakter des „südländischen Typus“ aufgefaßt. Eine Untersuchung, die wegen einer Auslandsreise der Sicherheit wegen vor fünf Jahren vorgenommen wurde, ergab, „daß dem Blute nichts fehle“. Auch nicht die geringsten Schmerzen in der Leber oder Milzgegend. Nie Herzklopfen oder Kurzatmigkeit. Tanzt und radelt ohne Beschwerde. In den letzten Jahren Neigung zur Obstipation, sonst Magendarmfunktionen normal; verträgt alle Art Speisen. Stand nie in Spital- oder ärztlicher Behandlung, mit Ausnahme von einigen Jahren wegen eines leichten Nasenkatarrhes.



Am 10. Mai 1917 untersuchte ich sie (eine genaue Untersuchung wurde nicht zugestanden). Sie war subjektiv ganz wohl und hielt sich für vollständig gesund, Objektiv: Sie ist zart, etwas mager, sonst flink. Sieht etwas südländisch aus, d. h. sie hat schwarzes, etwas gekraustes Haar, ist ein wenig bleich, sichtbar absolut nicht ikterisch. Skleren weiß. Schleimhäute nicht anämisch. Lunge und Abdomen wurden nicht untersucht, doch hat Prof. Kaarsberg zur Zeit, da die Mutter im St. Lucasstifte weilte, die Tochter nach dem Bestand eines Milztumors untersucht, und die Mutter glaubt, daß ein solcher nachweisbar war.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 77 %, rote Blutkörperchen 3,350,000, Index 1,15, weiße Blutkörperchen 9200. Im Trockenpräparate die roten Blutkörperchen in der Größe etwas ungleichmäßig. Sonst nichts Besonderes. Weiße Blutkörperchen bestehen aus neutrophilen Leukozyten 68 %, eosinophilen 4 %, Monozyten 4 %, große und kleine Lymphozyten 24 %.

Vitalfärbung: ca. 8 % der roten Blutkörperchen enthalten vitalfarbige Substanzen.

Mitteldurchmesser 7,5, größter Durchmesser 9,0, geringster Durchmesser 6,2  $\mu$ .

Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,64 %, halbe Hämolyse 0,46 %, totale Hämolyse 0,36 %. Plasma: deutlich gelb, + Gallenfarbstoff. Urin: hell, klar, + Bodensatz, + Urobilin, + Gallenfarbstoff.

#### Beobachtung 16.

Ole H., 36 Jahre, verheiratet, Großhändler, Kopenhagen, Vater der Beobachtung 17.

Familienverhältnisse: Die Krankheit scheint sicherlich ihren Ursprung beim Patienten selbst zu finden. Der Vater ist Arzt, und nach seiner Ansicht sollen weder in seiner Familie, noch in der Familie seiner Frau in aufsteigender Linie ähnliche Fälle vorgekommen sein. Sowohl er als auch seine Frau sind gesund. Es findet sich bei ihnen weder Anämie noch Ikterus noch Milzgeschwulst. Eine hämatologische von mir vorgenommene Untersuchung beim Ehepaar ergab normale Verhältnisse. Zwei andere Kinder und deren Kinder sind anscheinend symptomlos. Die Gattin ist gesund. Der Ehe entstammen zwei Kinder, wovon das eine hämolytischen Ikterus hat (Beobachtung 17), das zweite ist gesund.

Anamnese: Starker Ikterus neonatorum, welcher bei den zwei anderen Kindern nicht vorhanden war. Schlieft viel in seinem ersten Lebensjahre. Der Vater erzählt, daß er die Symptome bei seinem Sohne mit neun Monaten erkannt habe. Er erkrankte fieberhaft für zwei bis drei Wochen, es wurde eine bedeutende Milzgeschwulst gefunden, und man dachte an die Möglichkeit einer Malaria. Einige Zeit hernach untersuchte ihn Prof. Hirschsprung und konstatierte Milzgeschwulst, leichte Vergrößerung der Leber, Anämie und leichten Ikterus. Symptome deuteten auf „schlechte Konstitution“. Mit vier bis fünf Jahren bekam er eine neuerliche Fieberattacke. In der Zwischenzeit war die Milzgeschwulst vorhanden, aber kleiner. Da nun das Kind plötzlich krank wurde mit Tp. 40–41, schwoll die Milz wieder an und reichte bis über den Rippenbogen. Die Krankheit wurde als typhoide Natur angesehen, keine Schmerzen, deutlicher, aber nicht starker Ikterus, wenig Diarrhoe. Er wurde mit großen Chinindosen behandelt, die Temperatur sank im Verlaufe zweier Monate. Zugleich ging die Milzgeschwulst etwas zurück. Während seiner Schulzeit hatte er zwei gleiche Attacken mit hohem Fieber durch zwei bis drei Wochen, Schwellung der Milz und Steigerung der Anämie. Eine Blutkörperchenzählung wurde während eines der Anfälle vorgenommen und ergab  $2\frac{1}{2}$  Mill. rote Blutkörperchen. Es bestand leichter Ikterus, der Urin war dunkel und die Faeces nicht entfärbt. Er wurde wieder mit Chinin behandelt, bekam überhaupt während der Wachstumsperiode große Mengen von Chinin. Während dieser ersten Anfälle scheint er keine, zumindest keine wesentlichen Schmerzen gehabt zu haben. Später hatte er noch zwei ähnliche Anfälle, die jedoch nicht so langwierig waren. Zwischen diesen Perioden hatte er eine schlechte Hautfarbe, d. h. er war etwas bleich und minimal ikterisch. Der Urin war immer dunkel und konzentriert mit Uratabscheidung. Faeces nie lehmfarben. Subjektiv war

er müde, nicht arbeitslustig, hatte außerdem in den letzten zehn bis elf Jahren Schmerzen in der linken Seite des Abdomen in der Milzgegend. Vor ca. 13 Jahren bekam er, nach vorausgegangenen leichten dyspeptischen Symptomen, einen Durchbruch eines ulc. duod., wurde im Kommunehospital operiert.

Die Bildung einer Dauernarbe wurde dadurch erschwert, daß die Hautnähte vielleicht infolge der bestehenden Milzgeschwulst stets durchgeschnitten haben, es verblieb deshalb eine große Bauchhernie, die nur durch eine Bandage zurückgehalten werden kann. In den letzten zehn Jahren hatte er, wie bemerkt, Schmerzen, welche zweifellos auf die Milz zurückgeführt werden können. Er konnte seinem Geschäfte nachgehen, wurde jedoch durch die Krankheit insofern behindert, als er müde, zuweilen arbeitsunlustig war und Schmerzen hatte. Ein Einfluß gemüthlicher Erregungen auf das Befinden war sicher zu konstatieren, er fühlte sich viel schlechter, wenn er Verdruß hatte, und alle die objektiven Symptome nahmen zu. Die Vergrößerung der Milz war schwankend, doch zu Zeiten schlechter subjektiver Perioden stets bedeutender. Sie konnte hier bis in die linke Darmbeingrube und nach vorne zur Mittellinie heranreichen. Der Ikterus war immer schwach, oft unsichtbar, nimmt aber in den schlechten Perioden zu. Urin enthält zahlreiche Urate, ist in der Regel dunkel, rotgelb, zuweilen während der schlechten Perioden. Stuhlgang anscheinend normal. Patient hat zeitweise so heftige Schmerzen, daß er Morphin gebraucht. Die Schmerzen scheinen jedoch, sicher in einer gewissen Anzahl der Fälle, auf Obstipation mit hartem, knolligem Stuhlgange zu beruhen; möglicherweise stehen sie mit der Milz im Zusammenhange. Eine Zeitlang wurde er mittels Röntgenbestrahlung der Milz behandelt; der Erfolg war anscheinend günstig, die Milz soll kleiner geworden sein, er hatte aber vorher seine schlechte Periode.

Am 6. Februar 1918 habe ich ihn in einer besonders günstigen Periode untersucht. Von Aussehen nicht anämisch, nur zweifelhaft ikterisch; sah gesund aus. Das Abdomen zeigte die Folgen der Laparotomie, eine große, nur durch Bandage zurückgehaltene Ventralhernie. Die Milz mit ihrer Spitze drei bis vier Querfinger unter dem Rippenbogen. Oberfläche glatt, nicht empfindlich. Leber nicht vergrößert. Sonst an den Organen nichts Abnormes.

Blutbefund: Hämoglobin 100 %, rote Blutkörperchen 5,210,000, Index 0,96, weiße Blutkörperchen 14100.

Im Trockenpräparat sind die roten in der Größe ungleichmäßig, keine Poikilozytose, geringe Polychromasie. Die weißen Blutkörperchen verteilen sich: neutrophile Leukozyten 70 %, Monozyten 6 %, Eosinophile 10 %, große und kleine Lymphozyten 23 %. 1—2 % der roten Blutkörperchen enthalten vitalfarbige Substanzen.

Mitteldurchmesser 7,0  $\mu$ , größter Durchmesser 8,4  $\mu$ , kleinster Durchmesser 5,8  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,72 %, halbe Hämolyse 0,56—0,54 %, totale Hämolyse 0,40 Na-Cl-Lösung.

Plasma: deutlich ikterisch, + Gallenfarbstoff, Verdünnungszahl 8. Urin: rotgelb, + Uratniederschlag, + Urobilin, + Gallenfarbstoff.

#### Beobachtung 17.

Annalise H., 3 Jahre, Tochter der Beobachtung 16.

Familienverhältnisse: Siehe Beobachtung 16.

Anamnese: Hatte deutlichen Ikterus neonatorum, der schnell verschwand. Von den Eltern und dem Großvater, der Arzt ist, als gesund angesehen, bis man vor kurzem, da es wegen einer Bronchitis untersucht wurde, entdeckte, daß ein Milztumor vorhanden sei, woraus man den Schluß zog, daß es an der gleichen Krankheit leide wie der Vater. Das Kind war immer lebhaft, vielleicht wurde es leichter müde. Kein sichtbarer Ikterus, auch das Aussehen nicht auffallend anämisch. Nichts Abnormes im Urin oder Faeces. Keine Schmerzen im Abdomen. Ich untersuchte es am 30. Januar 1917. Das Kind war vielleicht etwas bleicher, aber sonst war im Aussehen nichts Bemerkenswerthes. Kein sichtbarer Ikterus. Leichter Husten, aber man hörte bei der Auskultation nichts Besonderes. Milz mit ihrer Spitze 4—5 cm unter dem Rippenbogen, ihre Länge wird mit 13 cm angenommen. Sonst seitens der Organe nichts zu bemerken.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 78%, rote Blutkörperchen 3,690,000, Index 1,06, weiße Blutkörperchen 8600.

Im Trockenpräparat die roten Blutkörperchen in der Größe nicht ganz gleichmäßig. Teilweise Polydirome.

Die weißen Blutkörperchen verteilen sich: Neutrophile Leukozyten 59%, Eosinophile 2%, Monozyten 3%, große und kleine Lymphozyten 46%. Recht zahlreiche rote Blutkörperchen mit vitalfarbigen Substanzen. Mitteldurchmesser 7,2  $\mu$ , größter Durchmesser 8,5  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,2  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,68%, halbe Hämolyse 0,48%, totale Hämolyse 0,40% NaCl-Lösung. Plasma: nur ganz schwach ikterisch, posit. Gallenfarbstoff reakt., Verdünnungszahl 3. Urin: hell, geringer Uratniederschlag.  $\div$  Urobilin,  $\div$  Gallenfarbstoff.

Untersuchung September 1917: Zustand im ganzen unverändert.

### Beobachtung 18.

Thomas T., 48 Jahre, verheiratet, Futtermeister, Skerning bei Aarhus, Bruder der Beobachtung 19.

Familienverhältnisse: Von den Großeltern keine verlässlichen Angaben, aber die Großmutter soll schwächlich und gelb gewesen sein. Der Vater des Patienten hat sicher an hämolytischem Ikterus gelitten. Er soll stets eine gelbliche Farbe gehabt haben und hat anscheinend dieselben Symptome dargeboten wie die kranken Kinder. Sein Ikterus wurde übrigens auch von ärztlicher Seite festgestellt, da er im Jahre 1891 einige Zeit im Krankenhaus zu Odder wegen eines Beinleidens in Behandlung war, und der dortige Chefarzt in den Journalen verzeichnet hat, u. a.: „Der Zustand ist im ganzen gut, aber nicht zuversichtlich, er leidet an Leberhypertrophie, leichtem Ikterus der Haut und Konjunktiven.“ Er starb 72 Jahre alt an unbekannter Krankheit. Der Vater hatte nur einen Bruder, der im zarten Kindesalter gestorben ist. Die Mutter ist 80 Jahre alt, hatte nie Symptome eines hämolytischen Ikterus. Patient hatte vier Geschwister, zwei Schwestern starben 35 und 15 Jahre alt; die erstere an Tb. pulm., hinterließ vier angeblich gesunde Kinder; die zweite soll immer sehr blaß gewesen sein. Eine dritte Schwester hat hämolytischen Ikterus (Beobachtung 19).. Ein Bruder, klinisch und hämatologisch von mir untersucht, ist gesund, hat vier gesunde, ebenfalls von mir untersuchte Kinder. In der weiteren Familie keine auf hämolytischen Ikterus hindeutende Fälle.

Anamnese: Die Krankengeschichte des Patienten entwickelt sich nach seinen und seiner Schwester Angaben in folgender Weise. Die gelbliche Farbe hatte er seit der Geburt; man sagte immer, er habe die Farbe des Vaters. Sonst sind die Angaben über die ersten Kindesjahre spärlich. Abgesehen von der gelblichen Farbe und einer leichteren Ermüdbarkeit als der anderer Kinder, war er bis zum Konfirmationsalter und späterhin, als er in Dienst ging, gesund. Er verrichtete seine Arbeit ordentlich. Seine Kenntnis über seinen Zustand zu dieser Zeit ist gering. Erst nach den zwanziger Jahren, da er auf eines seiner Symptome aufmerksam wurde, nämlich den dunkelroten Urin, den er für Blut hielt, hatte er seinem Zustande mehr Aufmerksamkeit geschenkt. Er beobachtete häufig „Blut“ im Urin. Eine nähere Nachforschung ergibt, daß der Urin zu solchen Perioden von dunkelrot-gelblicher Farbe war, Bodensatz hinterlassend, aber es war nie eine Art von Dysurie vorhanden. Zu gleicher Zeit ist er selbst gelber, fühlt sich müde und matt. Die Häufigkeit solcher Perioden wechselt, zuweilen kommen sie nach Monaten, zuweilen nach Jahren. Es sind hierbei keinerlei Schmerzen vorhanden. Mit 25 Jahren wurde er als Soldat wegen Blutarmut entlassen. Im Journale des Garnisonskrankenhauses in Aarhus, wo er damals lag, ist verzeichnet: „Verträgt schlecht schwere Arbeit, sieht matt und schwach aus, ikterische Verfärbung der Haut und Skleren ist vorhanden, Harn dunkel, Stuhlgang dunkel.“ Über die Milz ist nichts notiert. Seitdem hat er nur einmal einen Arzt wegen „Lendengicht“ befragt. Mit 35 Jahren heiratete er, die Frau hat mehrere Male abortiert, keine Kinder. Der Zustand während der letzten Jahre, so weit er sich erinnert, wechselte stark. Er war ständig leicht müde und schlaff, konnte aber



seine Arbeit verrichten. Die Schmerzen im Abdomen, weder kolikartiger Natur noch als Empfindung von Spannung in der Milzgegend. Sein Ikterus war, wie erwähnt, an Intensität wechselnd, aber nie sehr stark. Nie Hautjucken. Gesichtsfarbe etwas blaß, Magendarmfunktionen immer gut, Faeces nie lehmfarben, nach seiner eigenen Angabe im Gegenteil auffallend stark gelb gefärbt. Als eigentlich krank hat er sich nie angesehen, er hatte nur eine „eigentümliche“ Farbe. wurde jedoch deshalb nie behandelt.

Untersuchung: Am 23. November 1916, als es sich zeigte, daß die Schwester hämolytischen Ikterus hatte, nahm ich Veranlassung, auch ihn zu untersuchen, und es zeigte sich, daß auch er daran leide. Objektiv fand man: Eine wetterharte, bräunlich pigmentierte Hautfarbe, aber einen zweifellosen, wenn auch schwachen Ikterus sowohl der Haut als auch der Skleren. Er ist leicht anämisch. Milz ist wegen ständiger Spannung der Bauchwände mit Mühe, aber deutlich fühlbar. Man fühlt sie deutlich ballotieren und hat den Eindruck, daß der vorderste Rand 3 cm unter den Rippenbogen reicht. Sie ist nicht empfindlich. Nach der Dämpfung zu urteilen, dürfte die Länge der Milz 20 cm betragen. Die Leber wird unter dem R. B. nicht gefühlt. Sonst seitens der Organe nichts zu bemerken.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 79 %, rote Blutkörperchen 3,870,000, weiße Blutkörperchen 20,100. Im Trockenpräparat sind die roten Blutkörperchen gut und gleich geformt. Keine Polychromie. Beim Durchsuchen mehrerer Präparate wird ein vereinzelter Normoblast gefunden. Die weißen Blutkörperchen bestehen aus 67 % polynukl. Neutrophile, 2 % Eosinophile,  $\frac{1}{2}$  % Myelozyten,  $1\frac{1}{2}$  % Monozyten, 29 % Lymphozyten, darunter viele große mit reichlichem Protoplasma.

Ein Teil der roten Blutkörperchen enthält vitalfarbige Substanzen. Mitteldurchmesser  $7,6 \mu$ , größter Durchmesser  $9,2 \mu$ , kleinster Durchmesser  $6,6 \mu$ . Größe ziemlich gleichmäßig.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,64 %, halbe Hämolyse 0,48–0,46 %, totale Hämolyse 0,38 % NaCl-Lösung. Plasma deutlich ikterisch verfärbt, + Gallenfarbstoff. Urin sauer, klar, etwas dunkel gelbrot, + Urobilin, ÷ Gallenfarbstoff.

#### Beobachtung 19.

Marie N., 44 Jahre, verheiratet mit Arbeiter, Aarhus, Schwester der Beobachtung 18.

Familiendaten unter Beobachtung 18. Sie ist verheiratet, der Mann ist gesund, sie hat keine Kinder, hat fünfmal abortiert, Ursache unbekannt. Einmal gebar sie ein acht Monate altes mazeriertes Kind.

Anamnese: Über sich selbst gibt der Patient folgende Aufklärung: Von Ikterus neonatorum ist ihr nichts bekannt, als Kind war sie schwächlich und nach späterer Beobachtung der Mutter soll sie schon damals gelb an der Haut und in den Augen gewesen sein, und dies hielt sich mit wechselnder Intensität ständig während des Wachstums. Außerdem scheint sie sicher Schmerzen in der linken Seite des Abdomens gehabt zu haben (sie nennt es Milzschmerzen). Teils glaubt sie, sich selbst erinnern zu können, teils steht in dem später zu erwähnenden Krankenjournale des Odder-Krankenhauses, daß sie „vom siebenten Lebensjahre hie und da Schmerzen in der linken Seite hatte bis zu ihrem 17. Lebensjahre mit Zwischenpausen von einem Jahre, später häufiger“. Mit 17 Jahren wurde sie im Odder-Krankenhaus behandelt. Aus dem Journale ist zu entnehmen, daß es sich um kontinuierliches Fieber durch 10–12 Tage handelte, sonst augenscheinlich keine Symptome, außer, daß die Milz zu Beginn unter dem R. B. fühlbar war, dann aber rasch an Größe zunahm und bis zum Nabel reichte. Als sie fieberfrei wurde, nahm sie wieder etwas ab. Man dachte an die Möglichkeit, daß ein Typhus vorliege. Sie war zur Zeit bleich mit gelblichem Stuhle. Seitdem wurde sie wiederholt in den verschiedenen Krankenhäusern behandelt. In den Jahren 1898 und 1904, demnach 26, bzw. 31 Jahre alt, lag sie im Odder-Krankenhaus, 1899 im Frederikshospital (Professor Faber), 1902 in Aarhus, Kommunehospital, 1902–1904 in Aarhus, Amtskranken-

haus, und wieder im Jahre 1913 und 1916 auf der inneren und chirurgischen Abteilung des Aarhus-Kommunehospitals. Bei den meisten dieser Aufnahmen hieß es, sie waren durch Schmerzen in der Milzgegend veranlaßt, und die Diagnosen an den verschiedenen Stellen betonten teils das Symptom des Ikterus, teils das der Milzgeschwulst. Die Diagnose hämolytischer Ikterus wurde während des Spitalaufenthaltes in Aarhus 1916 festgestellt.

Auf Grund ihrer eigenen Angaben und der Aufklärungen seitens der verschiedenen Krankenhäuser und deren Journale kann man ihr Krankheitsbild recht ausführlich zeichnen. Ihre subjektiven Symptome waren Schmerzen, Müdigkeit und Mattigkeit. Das dominierende Symptom bildeten die Schmerzen. Diese hatte sie, wie erwähnt, seit dem Kindesalter. Sie sind anfallsweise aufgetreten, mit ganz vereinzelt Ausnahmen waren sie in der linken Seite unter dem Rippenbogen lokalisiert; sie kamen oft ohne Veranlassung, oft jedoch im Anschluß an Gemütsbewegungen oder anstrengende Arbeit. Mit den Jahren nahmen sie an Häufigkeit zu. Früher gingen oft Monate, ja Jahre dahin, ehe sich ein Schmerzanfall eingestellt hat, in den letzten Jahren wurden sie jedoch häufiger, so daß sie jetzt fast „nie frei ist von Milzschmerzen“. Bald sind es nur leichte Stiche oder ein dumpfer Schmerz, dann wieder ein Gefühl der Schwere (als hätte sie einen Stein in der linken Seite), aber oft bekommt sie heftige Schmerzanfälle von kürzerer oder längerer Dauer und diese sind stets begleitet von Übelkeit und Erbrechen (Gallensteinschmerzen?). Sie beschreibt sie als eine Spannung oder starke Stiche. Solche Anfälle hat sie auch mehrere in der Woche, bald sind auch Monate dazwischen. Sie dauern oft nur Stunden, oft Tage. Im Journale des Frederikshospitals findet sich dazu folgende Beschreibung: Sie dauerten ungefähr drei Stunden, sie mußte Morphium bekommen; während des Anfalles konnte sie nicht liegen, mußte sitzen. Hatte Kälteempfindungen und am Schlusse des Anfalles Hitze und Schweiß. Während des Anfalles scheint nie eine Temperatursteigerung vorhanden gewesen zu sein, matt und müde war sie stets, zumeist wenn der Milztumor stark war.

Unter den objektiven Symptomen hat namentlich der Ikterus und die Milzgeschwulst die Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Der Ikterus scheint immer vorhanden gewesen zu sein, war aber in der Regel schwach, kaum sichtbar. In den Journalen ist oft verschieden verzeichnet, inwiefern Ikterus vorhanden war oder nicht. Oft war er aber ganz deutlich. An Intensität war er schwankend, am deutlichsten gleichzeitig mit den „Milzschmerzen“, sie glaubt aber, daß sie immer erst  $\frac{1}{2}$ —1 Tag nach den Schmerzen gelb wurde. Tief ikterisch war sie nie. Nie Hautjucken. Der Urin war immer dunkel, von rötlicher Farbe, oft ist verzeichnet, daß ein Uratniederschlag oder roter Bodensatz oder rote Schollen im Geschirre waren. Gallenfarbstoff scheint nie nachgewiesen worden zu sein, dagegen Urobilin. Faeces waren nie lehmfarben, und wo etwas notiert ist, heißt es, daß sie kräftig gelbbraun gefärbt waren.

Milzgeschwulst war immer stark hervortretend und hat in der Regel mit ihrer Spitze die Nabelhorizontale erreicht oder noch ein wenig darunter. Die Größe war leicht wechselnd, und es verhielt sich derart, daß, wenn sie Schmerzen hatte, sie sich größer und mehr gespannt fühlte.

Sie war immer leicht anämisch. Im Jahre 1899 fand man im Frederiksberg-hospital: Hämoglobin 80 % (Gowers), rote Blutkörperchen 2 800 000. Im Jahre 1904 im Odder-Krankenhaus: Hämoglobin 60 %. Wenn man in den letzten Jahren Blutuntersuchungen gemacht hat, fand man stets: Hämoglobin um 60 %, rote Blutkörperchen von 3—4 Millionen, weiße Blutkörperchen 12 000 bis 14 000. Außer den „Milzschmerzen“ scheint nach der Beschreibung der Patientin ein Anfall gewesen zu sein, der einem typischen Gallensteinanfall ähnlich war; kolikartige Schmerzen in der rechten Seite, ausstrahlend nach dem rechten Schulterblatte. Von Ikterus oder Farbe des Stuhles nach dem Anfälle weiß sie nichts, der Urin jedoch war stark dunkel. Die Beschreibung des Anfalles ist jedoch ganz unsicher. In den Journalen ist von solchen Anfällen nichts notiert, die Schmerzen werden immer beschrieben als im linken Hypochondrium sitzend und werden immer als „Schmerzen in der Milz“ beschrieben. Von den Magen-darmfunktionen ist zu bemerken, daß sie, wie erwähnt, im Anschlusse an

die Schmerzen oft Brechreiz und Erbrechen hatte, selbständige dyspeptische Beschwerden hatte sie jedoch nicht. Im Kommunehospital in Aarhus wurden die Magenfunktionen geprüft. Ewalds Probemahlzeit,  $\frac{3}{4}$  Stunden: Menge: 33 cm<sup>3</sup>, Kongo 43, Phenolphthalein 32. Bourgets Probemittagsessen nach sechs Stunden Magen leer. Bei Röntgendurchleuchtung sah man den Magen von der Milzgeschwulst stark verdrängt, sonst nichts Abnormes. Neigung zu weichem Stuhle war immer vorhanden. Oft hatte sie Diarrhoe mehrmals täglich und sie behauptet, es sei fast nie eine Woche vergangen, wo sie nicht durch einige Tage Durchfall gehabt hätte. Diese Neigung zu Diarrhoe wurde durch gröbere Kost vermehrt. Sonst wurde sie hiervon nicht beschwert, sie hatte hierbei keine Schmerzen, machte auch nichts dagegen, da sie der Ansicht war, es gehöre zu ihrem Leiden. Im Verlaufe der letzten Jahre gesellten sich noch allerdings mehr beschwerende Herzzustände hinzu, namentlich wenn sie in Affekt geriet, was bei ihr leicht geschah, bekam sie Herzklopfen und Oppressionsempfindung, war auch oft kurzatmig. Früher wurde sie oft, vermeintlich infolge der Anämie, bei Anstrengungen kurzatmig. Die Behandlung bestand hauptsächlich in Arsenik, das sie in großen Dosen bekam, sowie Eisen und Chinin. Einen Erfolg dieser Behandlung konnte man nicht verzeichnen. Es war in der Regel derart, daß sie während des Spitalaufenthaltes etwas gebessert wurde, aber dies kam wesentlich davon, daß die Milzschmerzen, während sie in Ruhe war und nicht arbeitete, abnahmen. Eine kräftige Röntgenbestrahlung der Milz, welche in dem Kommunehospital in Aarhus vorgenommen wurde, beeinflusste weder das Empfinden noch den Ikterus oder die Größe der Milz. Über interkurrente Krankheiten ist nichts Besonderes zu bemerken. Menstruation im 14. Lebensjahre, immer normal. Wie erwähnt fünfmal Abort. Leugnet venerische Infektion, Wassermann 7. Juli 1916 negativ.

Untersuchung: Am 23. November untersuchte ich sie. Seit dem letzten Spitalsaufenthalte sind gut drei Monate verlaufen. Sie hatte derzeit keine Milzschmerzen, klagte aber über Herzklopfen und Oppressionsgefühle. Sie war gut genährt, fast fett, die Haut war ganz leicht ikterisch und zugleich stark bräunlich pigmentiert (Arsenmelanosis?). Skleren nicht deutlich ikterisch, Haut und Schleimhäute leicht anämisch. In den Lungen einiges Krepitieren in beiden Infraskapulargegenden. Am Herzen nichts Abnormes. Puls 84 regelmäßig. Abdomen groß mit reichlicher Fetteinlagerung. Leberrand kann nicht gefühlt werden. (Die Untersuchung ist wegen des dicken Fettpolsters schwierig.) Milz reicht mit ihrem vordersten Rande bis zur Mittellinie, der unterste Rand wird nur undeutlich gefühlt, aber reicht ungefähr 5 cm unter die Nabelhorizontale. Sonst in den Organen nichts Besonderes. Kein Zeichen auf Syphilis.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 68 %, rote Blutkörperchen 3,930,000, Index 0,8, weiße Blutkörperchen 10,000. Im Trockenpräparat ausgesprochene Anisozytose. Besonders sieht man viele kleine, stark hämoglobinhaltige Formen. Vereinzelte Polychrome. Ein vereinzelter Normoblast nach längerem Suchen. Die weißen Blutkörperchen verteilen sich auf polymukl. Neutrophile 75 %, Eosinophile 2 %, Myelozyten 1 %, Monozyten 4 %, Mastzellen 1 %, Lymphozyten 17 %. Zahlreiche rote Blutkörperchen enthalten vitalfarbige Substanzen. Mitteldurchmesser 7,4  $\mu$ , größter Durchmesser 9,4  $\mu$ , kleinster Durchmesser 5,6  $\mu$ , Größe ungleich.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolysse 68 %, halbe Hämolysse 0,44 %, totale 0,34 % NaCl-Lösung. Plasma recht stark ikterisch, ++ Gallenfarbstoff, Urin sauer, dunkel, rotgelb, Uratniederschlag, +++ Urobilin, ÷ Gallenfarbstoff. Faeces gelbbraun, wenig stärker gefärbt als normal.

## B. Operierte hereditäre Fälle.

### Beobachtung 20.

Oskar R., 24 Jahre, unverheiratet, Arbeiter, Fredericia, Sohn der Beobachtung 8, Bruder der Beobachtung 9, 9a, 21, 22.

Familienverhältnisse unter Beobachtung 9.



Anamnese: Aus den Angaben der Eltern und des Patienten geht hervor: Deutlicher Ikterus neonatorum. Im Kindesalter schnell müde und wenig ausdauernd. Schlieft viel. Die Krankheit wurde zuerst mit Sicherheit beobachtet, als er sieben Jahre alt war. Er bekam Schmerzen im Abdomen, begleitet von Erbrechen und gefolgt von Ikterus. Der Arzt behandelte ihn wegen Bleichsucht und „Herzkrankheit“. Er hatte zu der Zeit Herzklopfen und verlor den Atem beim Laufen. In den folgenden Jahren und während des Wachstums hatte er ständig leichte Anämie, wechselnden Ikterus und ausgesprochene Müdigkeit. Die Anämie scheint nicht besonders stark gewesen zu sein, aber es bestand doch immer Herzklopfen, Kurzatmigkeit bei Anstrengungen. Konnte deshalb in der Schule nicht turnen und wurde bei der Aushebung wegen „Herzkrankheit“ abgewiesen. Ikterus war in der Regel minimal, ja unsichtbar, und wenn er sich in den Skleren zeigte, nie stark. Nie Hautjucken oder Neigung zu Blutungen. Urin war immer etwas dunkel, rotgelb und hatte starken Bodensatz. Faeces normales Aussehen. Die Müdigkeit trat stark hervor, wenn der Ikterus sichtbar war, sie hat ihn sehr beschwert, er war schlaff und energielos. Schmerzen hat er während der letzten Jahre nie gehabt, hie und da etwas Spannung in der Milzgegend. Nie stärkere Schmerzen, nie gallensteinähnliche Anfälle. Wann der Milztumor konstatiert worden ist, weiß er nicht, doch wußte er, daß die Milz vergrößert war, und er hat zeitweise gefühlt, daß sie ihn beim Bücken behindert hat. Im Jahre 1914 kam er nach Kopenhagen und fand Arbeit als Brotkutscher. Er war immer müde. Im Sommer 1915 wurde es schlimmer, und da er sich im Juli richtig krank fühlte, wendete er sich an die medizinische Poliklinik des Reichshospitals, von wo er auf die medizinische Abteilung A (Prof. Gram) gewiesen wurde und daselbst vom 21. Juli 1915 bis 6. Oktober 1915 verblieb.

Untersuchung 1915: Bei der Aufnahme hochfebril, hatte Paratyphus. Vidal pos. 1/500. Sonst lautete die Diagnose Anämie, tumor lienis, Ikterus I. gr. Er war leicht ikterisch und blaß.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 35 %, rote Blutkörperchen 2 560 000, weiße Blutkörperchen 22 000. Während des Spitalaufenthaltes sank die Temperatur, die Anämie besserte sich, so daß er bei der Entlassung hatte: Hämoglobin 75 %, rote Blutkörperchen 3 500 000, weiße Blutkörperchen 5000. Die Größe der Milz konnte, da der Patient bei der Untersuchung stark spannte, nur schwierig genau bestimmt werden. Ewalds Probe-frühstück: Menge 52 cm<sup>3</sup>, HCl 33, T. A. 46, Wassermann negativ. Da er nach der Entlassung müde und träge war, wurde er am 17. Juli 1915 wieder aufgenommen und blieb da bis zum 1. November 1915. Der Zustand war unverändert. Er wurde mit Eisen und Arsenik behandelt sowie Röntgenbestrahlung der Milz. Eine sichere Wirkung der Behandlung wurde nicht ermittelt.

Dezember 1915 wurde die Diagnose Ikterus hämolyticus von Dr. Gerdes festgestellt und man fand da: Haut blaß mit gelblichem Stich. Skleren ikterisch. Milz zwei Finger breit über der Nabelhorizontale, zirka 3 cm von der Mittellinie. Hämoglobin 60 %, rote Blutkörperchen 3 000 000, Index 1,3.

Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,66 %, totale Hämolyse 42 % NaCl-Lösung (kolorimetrisch abgelesen). Plasma gelblich, + Gallenfarbstoff, Urin rotgelb, keine Gallenfarbstoffreaktion. Faeces normal gefärbt. Seitdem war der Zustand unverändert, nur hat er in den letzten Jahren oft Spannungen in der Milz gefühlt.

Am 24. Mai 1917 untersuchte ich ihn. Er hat sich vorher durch Monate hindurch schlecht befunden, aber jetzt recht gut. Er war rotwangig, doch waren die Schleimhäute deutlich anämisch. Haut war nicht sichtbar ikterisch, aber die Skleren waren sicher, wenn auch schwach ikterisch. Am Halse, in den Achseln und Leisten erbsengroße indolente Drüsen. Lungen normal, über dem Herzen an allen Ostien leises Blasen. II. P. T. nicht akzentuiert. Abdomen etwas groß und gespannt. Leberrand wird nicht gefühlt. Kein Aszites. Milz mit ihrem untersten Rand 5 cm unter der Nabelhorizontale, bei der Respiration deutlich beweglich, der vorderste Rand wird 5 cm von der Mittellinie gefühlt. Oberfläche

glatt, nicht empfindlich. Entsprechend der Dämpfung wird die Länge der Milz ca. 25 cm angenommen. Sonst an den Organen nichts Besonderes.

Blutbefund: Hämoglobin 68 %, rote Blutkörperchen 3,420,000, Index 1,0, weiße Blutkörperchen 5,800. Im Trockenpräparat sind roten Blutkörperchen in der Größe etwas ungleich, wohlgeformt. Zerstreute Polychrome. Ein vereinzelter Normoblast. Die weißen Blutkörperchen zerfallen: polynukl. neutrophile 70 %, Eosinophile 2 %, Lymphozyten 17 %, Monozyten 8 %, Myelozyten 1 %, Mastzellen 2 %. Circa 10 % der roten Blutkörperchen enthalten vitalfarbige Substanzen. Mitteldurchmesser 7,4  $\mu$ , größter Durchmesser 9,0  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,0  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,70 %, halbe Hämolyse 0,44 %, totale Hämolyse 0,34 % NaCl-Lösung. Plasma gelb, Verdünnungszahl 10. ++ Gallenfarbstoff, Urin dunkel, gelbrot, - Gallenfarbstoff, +++ Urobilin, Faeces kräftig gefärbt. Wassermann -.

Am 17. Januar wurde der Patient auf die chirurgische Abteilung des Reichshospitals, Abteilung D (Prof. Schaldemose), verlegt, da er selbst die operative Behandlung wünschte, da seine Schwestern (Beobachtung 21 und 22) so gute Resultate hatten. Er war in einer relativ guten Periode, war arbeitslos und wollte diese Zeit benützen, um von seinem Leiden befreit zu werden.

Untersuchung 17. Januar 1918. Bei der Aufnahme fand man gutes Aussehen, leicht anämisch, kein sichtbarer Ikterus der Haut oder Skleren. Über dem Herzen blasende Geräusche. Keine Acc. des H. P. T., Leber nicht tastbar, Dämpfung reicht bis zum R. B. Milz liegt mit der unteren Spitze unter der spina ilei ant. sup. mit ihrem vordersten Rand 2 cm von der Mittellinie. Oberfläche glatt, nicht empfindlich. Der Rand bei der Respiration wenig verschieblich.

Urin sauer, starker Uratniederschlag. Faeces dunkel. Wassermann -.

Splenektomie 24. Januar 1918 in Äthernarkose (Prof. Schaldemose). Querer Hautschnitt unter dem R. B. Milz ist zumeist frei von Adhärenzen. Sie wird mit einiger Schwierigkeit nach vorne luxiert. Hilus liegt günstig nach vorne, wird in vier Portionen unterbunden, auf die Hauptportion wird eine doppelte Ligatur gelegt, die eine liegt dicht an der Milz. Es werden außerdem vier Ligaturen im Verwachsungsgewebe gelegt, welches die Milz an das Zwerchfell befestigt und einige Adhärenzen am Hilus. Keine Blutung. In der Gallenblase tastet man einen sehr unregelmäßigen Stein in Form eines Maulbeersteines erbsen- bis haselnußgroß. Gallenwege frei. Suturen der Bauchwände in vier Etagen.

Die entfernte Milz wog 1725 Gramm, die Masse sind 24×16×8 cm. Nachdem die Klemmzangen vom Milzstiele entfernt wurden, läuft eine große Menge Blutes aus der Milz, die hernach 1315 Gramm wiegt. Die Oberfläche ist glatt, spiegelnd, von graublauer bis blauroter Farbe. Die Kapsel nicht verdickt. Nur an einzelnen Stellen werden Spuren leichter, feiner Verwachsungen gesehen. Schnittfläche ist tiefrot und trieft von Blut. Konsistenz weicht nicht sehr vom normalen ab, etwas zäher. Trabekeln und Follikeln sehr leicht sichtbar.

Die Mikroskopie ergibt, daß die Vergrößerung des Organes hauptsächlich auf eine exzessive Blutüberfüllung zurückzuführen ist. Die ganze Pulpa strözt von Blut, aber die Blutkörperchen liegen hauptsächlich im Parenchyme selbst (Billrothsche Stränge) dagegen im geringen Grade in den Milzsinus, die auffallend leer und fast zusammengeklappt sind. Sinusendothelzellen dicht gestellt, die Kerne sitzen so dicht, daß die Sinus am Querschnitt wie Drüsenlumina aussehen, das Parenchym ist, wie erwähnt, so bluthaltig, daß die Hauptpartie der Zellen aus den roten Blutkörperchen und nur ein geringer Teil aus eigentlichen Pulpa-zellen und spärlichen Lymphozyten besteht. Von polynukleären Zellen sieht man nicht mehr als dies der Blutmenge entspricht. Plasmazellen in typischer Form nicht vorhanden, auch globulifere Zellen werden nicht beobachtet. Hier und da sieht man sowohl in den Sinus als auch im Parenchyme Zellen vom Aussehen der Fagozyten, sie enthalten jedoch keine Blutkörperchen, sondern nur hier und da etwas Pigment. Sonst wird zum Teile bräunliches, kerniges Pigment anscheinend recht planlos im Pulpagewebe zerstreut gesehen, hier und da in

den Pulpazellen gelegen, sonst frei im Gewebe längs der kleinen Gefäße. Trabekeln sind normal aber relativ sparsam. Dasselbe gilt vom Stroma im Parenchym. Gar keine Vermehrung der Bindegewebe. Follikeln klein, einige haben Keimzentrum, andere nicht. Sie sind scharf begrenzt, und nicht fibrös umwandelt.

Postoperativer Verlauf: Patient vertrug die Operation gut. Nach derselben kam es zu einer ausgesprochenen Reaktion mit hohem Temperaturanstieg bis zu 40 Grad am Tage nach der Operation. Zugleich war der Puls bis 120 beschleunigt, ebenso die Respiration 30 tief und kräftig. Aussehen kongestioniert, stark schwitzend. Keine Symptome einer Infektion. Im Laufe von 5–6 Tagen senkte sich die Temperatur; die nächsten Tage nach der Operation kräftige Albuminurie, die ebenfalls im Laufe von 5–6 Tagen schwand. Das Aussehen des Urins war die erste Woche nach der Operation auffallend, indem er, trotzdem die Diurese nicht gering war (am dritten Tage nach der Operation waren 1200 cm<sup>3</sup>, am vierten Tage 1600 cm<sup>3</sup>), auffallend dunkelbraun, stark konzentriert war mit einem starken Uratsediment. Troussaus Gallenfarbstoffprobe negativ. Im Laufe einer Woche klärte sich der Urin, wird hell ohne Niederschlag. Einige Tage nach der Operation zeigten sich Anzeichen einer leichten Parese der linken unteren Extremität. Leichte Schmerzen und Taubwerden im linken Oberschenkel, das Bein konnte von der Unterlage schwerer gehoben oder im Knie gestreckt werden. Diese Störung, deren Ursache nicht auffindbar war, verlor sich im Laufe einiger Tage. 14 Tage nach der Operation war Patient aufgestanden.

Am 15. Tage nach der Operation wurde er auf der Abteilung untersucht. Man fand Hämoglobin 90%, rote Blutkörperchen 5,780,000, Index 0,78, weiße Blutkörperchen 14,200. Im Trockenpräparat noch leichte Ungleichheit in der Größe, sonst gut geformte rote Blutkörperchen. Keine Jollyschen Körperchen oder Cabotsche Ringe, keine Normoblasten. Die weißen Blutkörperchen zerfallen in 56% polyn. Leukozyten, 7% eosinophile, 1% Mastzellen, 4% Monozyten, 32% große und kleine Lymphozyten, 1% unbestimmte Zellen. Zirkä 1% der roten Blutkörperchen enthält vitalfarbige Substanzen. Mitteldurchmesser 7,5  $\mu$ , größter Durchmesser 9,0  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,0  $\mu$ .

Resistenzprobe: Beginnende Hämolysse 0,56% NaCl, halbe Hämolysse 0,48%, totale Hämolysse 0,34%. Plasma: leicht weißlich opalisierend, nicht ikterisch. Urin hell und klar,  $\div$  Uratniederschlag,  $\div$  Urobilin,  $\div$  Gallenfarbstoff. Faeces normal.

#### Beobachtung 21.

Kaja R., 11 Jahre, Fredericia, Tochter der Beobachtung 8, Schwester der Beobachtung 9, 9a, 20 und 22.

Über Familienverhältnisse siehe Beobachtung 8.

Anamnese: Soweit sich die Mutter erinnern kann, war Ikterus neonatorum vorhanden. Gleich von Geburt an war das Kind blaß, schwach und kränkelte viel. Schon im Alter von einem Jahre hat der Arzt den Milztumor festgestellt und gesagt, sie habe wahrscheinlich Leukämie. 1½ Jahre alt lag sie vom 16. Oktober 1907 bis 20. Oktober 1907 im Königin-Luise-Kinderhospital. Aus den Journalen ist zu entnehmen, daß sie stark anämisch war mit einem Stiche ins gelbliche. Die Entwicklung entsprach dem Alter. Über dem Präkordium hörte man nur blasende Geräusche. Milz reichte zur Nabelhorizontale. Im Blute fand man 50% Hämoglobin, weiße Blutkörperchen 21,700. Diagnose lautete: Anämie, Mb. cordis congenita.

Seither war sie stets gelblich bleich. Die Blässe war anscheinend unverändert und stark, subjektive anämische Symptome hatte sie fast ständig. Ikterus schwankte dagegen stark in seiner Intensität, zu Zeiten trat er deutlich hervor, besonders in den Skleren, zu Zeiten war nur eine gelbliche Nuance in der bleichen Farbe. Der Urin war immer, namentlich wenn der Ikterus tief war, dunkel und hatte oft einen rötlichen Bodensatz. Faeces nie lehmfarben,



aber immer stark gefärbt. Subjektiv Müdigkeit und Scherzanfälle. Diese waren nur zeitweise auftretend. Sie waren zumeist im oberen Teile des Abdomens lokalisiert, besonders längs des linken R. B., zeitweise jedoch auch längs des rechten. Die Dauer der Anfälle scheint recht verschieden gewesen zu sein, in der Regel eine oder mehrere Stunden. Nach solchen Anfällen war sie sehr müde und matt, und der Ikterus pflegte sehr ausgesprochen zu sein. Der Urin war dunkler, aber der Stuhl nicht heller. Nie Hautjucken. Sonst ist zu bemerken, daß sie vor zwei Jahren eine Nierenblutung mit gleichzeitigen Schmerzen in der linken Seite hatte, begleitet von Erbrechen. Konkrementen im Urin wurden nie bemerkt. Hatte immer leichte Neigung zu Diarrhöe. Die Abführung war oft dünn und lose, ohne daß es sie besonders beschwert hätte. Jahre hindurch wurde sie mit Eisen und Arsen behandelt.

Untersuchung 1915: Die Diagnose Ikterus hämolyt. wurde im Jahre 1915 von Dr. Gerdes gestellt. Es bestand Anämie, große Milzgeschwulst und minimaler Ikterus. Das Blut zeigte Hämoglobin 40 %, rote Blutkörperchen 2,100,000, ferner Mikrozytose und herabgesetzte osmotische Resistenz der roten Blutkörperchen. Beginnende Hämolyse mit 0,86 %, totale Hämolyse 0,52 % NaCl-Lösung.

Am 5. November 1916 hatte ich Gelegenheit, das Kind zu untersuchen. Sie war stark anämisch, die Haut hatte einen äußerst schwachen, gelblichen Stich, Skleren waren minimal ikterisch. Blasende, anämische Geräusche über dem Herzen. Abdomen in der linken oberen Hälfte leicht aufgetrieben. Milz fühlte man mit ihrem obersten Rand zirka drei Finger breit unter der Nabelhorizontale, der vorderste Rand reichte 3 cm von der Mittellinie, größte Länge betrug zirka 19 cm, die Breite zirka 10 cm. Bedeutende Verschiebung des Randes bei Atembewegungen. Leber nicht vergrößert.

Blutbefund: Hämoglobin 46 %, rote Blutkörperchen 2,350,000, Index 0,99, weiße Blutkörperchen 10,400. Im Trockenpräparat rote Blutkörperchen in der Größe ungleich. Keine Polydiromie, nach längerem Suchen ein einziger Normoblast. Verhältniszahlen der weißen Blutkörperchen: Neutrophile Leukozyten 63 %, eosinophile 2 %, basophile 1 %, Monozyten 4 %, große und kleine Lymphozyten 30 %. Zahlreiche rote Blutkörperchen enthalten vitalfarbige Substanzen. Mitteldurchmesser 7,2  $\mu$ , größter Durchmesser 9,0  $\mu$ , kleinster Durchmesser 5,8  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,78 %, halbe Hämolyse 0,52 %, totale Hämolyse 0,38 % NaCl-Lösung. Plasma recht stark ikterisch, — — Gallenfarbstoff, Urin dunkel, starker Uratniederschlag, — + + + Urobilin, + Gallenfarbstoff.

Am 10. November wurde sie im Reichshospital, medizinische Abteilung B (Prof. Faber), aufgenommen; der Zustand unverändert; neuerliche Blutuntersuchung: Hämoglobin 58 %, rote Blutkörperchen 3,110,000, Index 0,94, weiße Blutkörperchen 13,100. Trockenpräparat unverändert. Zahlreiche rote Blutkörperchen enthalten vitalfarbige Substanzen. Mitteldurchmesser 6,9  $\mu$ , größter Durchmesser 8,0  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,1  $\mu$ . Größen ungleich.

Osmotische Resistenz: Beginnende Hämolyse 0,76 %, halbe Hämolyse 0,62 – 58 %, totale Hämolyse 0,40 % NaCl-Lösung. Plasma recht stark ikterisch, — — Gallenfarbstoff. Urin leicht gelbrot, + Urate, + + Urobilin, + Gallenfarbstoff. Faeces kräftig gefärbt, rotbraun.

Während des Spitalaufenthaltes war der Zustand unverändert. Einmal Schmerzanfall in der Kardia, 20 Minuten Dauer, mit Erbrechen. Die Ursache der Schmerzen war unklar. Keine gleichzeitige Empfindlichkeit der Milz, keine deutliche Anschwellung. Der Ikterus nahm nach dem Anfall nicht zu. Am 20. November transferiert auf die chirurgische Abteilung D (Prof. Schaldemose). Der Hb % war hier 27. Nov. 51 %. Splenektomie 29. November 1916. Laparotomie in Äthernarkose. Querschnitt am linken Rippenbogen. Schon die Öffnung des Peritoneum bietet einige Schwierigkeit, da sich starke, flächenförmige, fibröse Verwachsungen an dem Peritoneum parietale vorfinden. Es zeigt sich nun, daß das Netz in großer

Ausdehnung mit der Vorderfläche der Milz verwachsen ist. Außerdem sind an der Oberfläche der ganzen Milz überall sehr starke, fibröse Verwachsungen, flächen- und strangförmig, welche die Milz vollständig bekleiden und die man mit der Schere durchtrennen mußte, da eine stumpfe Lösung nicht möglich war. Nachdem man einige Verwachsungen an der unteren Fläche gelöst hatte, ging man daran, das Netz in großer Ausdehnung zu unterbinden. Hierdurch bekam man den untersten Pol der Milz frei und man konnte zum Hilus gelangen. Da es die Verwachsungen, welche sich nach oben bis zum obersten Pol der Niere erstreckt haben, nicht gestatten, die Milz zu lüften, beginnt man die Gefäße am Hilus zu unterbinden. Zwei der untersten wurden isoliert unterbunden, aber die größten mußten en bloc ligiert werden, nachdem man hier einen Pean einsetzte und den Magen sowie die cauda pancreatis losgelöst hat. Jetzt konnte man die Milz vorziehen, wobei der Rest der Verwachsungen durchtrennt wurde, einzelne hiervon wurden ligiert, die anderen wurden durchschnitten. Namentlich an der Kuppel und der Unterseite des Zwerchfelles sind die Adhärenzen besonders stark. So bekam man endlich die Milz frei. Das Milzlager wird revidiert, um einige blutende Punkte wird eine Ligatur und einfache Naht angelegt, wonach die Blutung, die im ganzen nicht stark war, gestillt wurde. Die Leber sieht normal aus, ist nicht vergrößert, glatt, gleichmäßig, normal gefärbt. In der Gallenblase fühlt man ein nußkerngroßes Konkrement, das zurückgelassen wird. Darauf wird der Bauch in Etagen geschlossen. Zwei kleine Nebmilzen werden zurückgelassen.

Die entfernte Milz wog 720 g, Länge 18 cm, Breite 10 cm, Dicke 6½ cm. Oberfläche ist bläulichrot mit weißgrauer Zeichnung, verursacht von den Resten der Adhärenzen und den Kapselverdickungen, zwischen diesen ist die Kapsel blank und spiegelnd. Die Oberfläche ist zumeist hügelig, fast gelappt, augenscheinlich auf Grund der Einschnürungen durch die Adhärenzen. Am obersten Pole sieht man gleich unter der Kapsel eine zirka wallnußgroße ganz dünnwandige Zyste mit klarem, kolloidhaltigem Inhalte. An einer Stelle sind die fibrösen Reste eines alten Infarktes. Nach Entfernung der Klemmen von den Blutgefäßen entströmt denselben eine große Menge Blut. Die Schnittfläche ist gleichmäßig, trieft von Blut. Farben tiefer rot als normal. Trabekeln nur wenig vorspringend, Follikeln kaum sichtbar. Konsistenz fast normal. Mikroskopisch sieht man, daß die Vergrößerung des Organes hauptsächlich auf einer enormen Hyperämie der Pulpa beruht. Besonders das zwischen den Milzsinus liegende Retikulum ist von roten Blutkörperchen vollgestopft, während die Sinus relativ blutleer mit fast zusammengeklappten Wänden gesehen werden. Sinusendothelzellen dicht stehend. Die Kerne liegen an der Seite aneinander. Die relativ wenigen kernhaltigen Zellen der Pulpa bestehen hauptsächlich aus Lymphozyten und Pulpazellen. Das Bindegewebe in der Pulpa ist absolut nicht vermehrt, eher geringer als normal. Trabekeln und Follikeln sind an Menge relativ vermindert. Die Follikeln sind klein und haben nur selten Keimzentren, sind nicht fibrös verändert. Vom Pigment findet man einen Teil im Gewebe als gelbbraune amorphe Körner verteilt. Sie liegen teils frei im Gewebe, teils in den Sinusendothelzellen und Pulpazellen. Auch in den Trabekeln liegen sie verstreut in Klumpen hier und da. Der erwähnte alte Infarkt besteht aus narbigem Bindegewebe, in welchem eine große Menge gelbbraunes Pigment verstreut liegt. Das gelbbraune Pigment gibt keine Eisenreaktion, dagegen sieht man hierbei ein anderes feinkörniges Pigment hier und da. Die Menge des Pigments ist im großen und ganzen nicht vermehrt.

Postoperativer Verlauf: Der Patient vertrug die Operation gut. Es war auch hier ohne nachweisbare Ursache die ersten Tage nach der Operation eine leichte Temperaturerhöhung, zumeist am Abend nach der Operation, bis 39,3. Der Puls war die ersten Tage beschleunigt — 132 — sowie leichte Albuminurie, die sich im Laufe zweier Tage verlor. Der Urin war im gleichen Maß wie im Falle 20 die ersten Tage auffallend stark konzentriert, dunkel, bräunlich mit Urat- und Harnsäureabscheidung. Diurese nicht besonders niedrig. Sonst war der Verlauf ohne Störung, am 16. Tage kam Patient außer Bett.

| Blutproben:               | Hämoglobin        | rote Blutkörperchen | Index |
|---------------------------|-------------------|---------------------|-------|
| 2 Tage nach der Operation | 75 % <sub>0</sub> | 4 450 000           | 0,84  |
| 4 " " " "                 | 80 % <sub>0</sub> | 4 530 000           | 0,88  |
| 6 " " " "                 | 86 % <sub>0</sub> | 4 700 000           | 0,91  |
| 9 " " " "                 | 77 % <sub>0</sub> | 4 200 000           | 0,92  |
| 15 " " " "                | 84 % <sub>0</sub> | 4 425 000           | 0,96  |
| 24 " " " "                | 90 % <sub>0</sub> | 4 800 000           | 0,94  |
| 40 " " " "                | 88 % <sub>0</sub> | 4 952 000           | 0,98  |

Der Ikterus schwand rasch nach der Operation, schon nach 2—3 Tagen war er nicht wahrnehmbar. Aus dem Plasma verschwand der Gallenfarbstoff nach 4—5 Tagen. Der Urin, wie erwähnt, in der ersten Woche dunkel und konzentriert mit Ausscheidung von Uraten und Harnsäure, die Urobilinreaktion dagegen recht schwach, nahm rasch ab und verschwand nach fünf Tagen. Gallenfarbstoff konnte nicht nachgewiesen werden, die Faeces änderten sich im Laufe von 5—6 Tagen, wurden an Stelle von rotbraun normal gefärbt und eher heller als normal.

Die vitalfarbigen Substanzen schwanden rasch, zwei Tage nach der Operation waren sie schon weniger, vier Tage hernach nur ganz vereinzelt.

8. Dezember 1916. Neun Tage nach der Operation: Weiße Blutkörperchen 16 200. Im Trockenpräparat: Die roten Blutkörperchen nur wenig in der Größe ungleich, verstreute Jollykörperchen. Verhältniszahlen der weißen Blutkörperchen: Neutrophile Leukozyten 63 %, Eosinophile 6 %, Mastzellen 2 %, Monozyten 7 %, Myelozyten 4 %, große und kleine Lymphozyten 18 %.

Vitalfärbung: 1 % der roten Blutkörperchen enthält vitalfarbige Substanzen.

Mitteldurchmesser 7,3  $\mu$ , größter Durchmesser 9,0  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,2  $\mu$ . Größe gleichmäßig.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,60 %, halbe Hämolyse 0,50 %, totale Hämolyse 0,38 NaCl-Lösungen. Plasma ikterisch, Urin hell,  $\pm$  Urobilin.

8. Januar. 40 Tage nach der Operation weiße Blutkörperchen 19 600. Die roten Blutkörperchen im Trockenpräparat in der Größe gleichmäßig, verstreute Jollykörperchen. Verhältniszahlen der weißen Blutkörperchen: Neutrophile Leukozyten 51 %, eosinophile Leukozyten 2 %, Mastzellen 3 %, Monozyten 12 %, Myelozyten 1 %, große und kleine Lymphozyten 31 %, 1 % der roten Blutkörperchen enthält vitalfarbige Substanzen.

Mitteldurchmesser 7,4  $\mu$ , größter Durchmesser 8,0  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,2  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,60 %, halbe Hämolyse 0,52—0,50 %, ganze Hämolyse 0,36 % NaCl-Lösung. Plasma nicht ikterisch, Urin hell,  $\pm$  Urobilin.

Am 17. Januar 1917 wurde sie als genesen entlassen. Seither befindet sie sich nach allen Richtungen wohl. Ihre frühere Müdigkeit hat sich verloren. Nie Ikterus, keine Schmerzen.

Am 10. Juli 1917, sieben Monate nach der Operation untersuchte ich sie wieder; sie war rotwangig, ohne Spur von Ikterus. Hat an Gewicht stark zugenommen. Die anämischen Geräusche am Herzen geschwunden. Die Narbe fest.

Blutprobe: Hämoglobin 110 %, rote Blutkörperchen 5 410 000, Index 1,00, weiße Blutkörperchen 21 500. Die roten Blutkörperchen gleichartig in Größe, vereinzelt Jollykörperchen.

Verhältniszahlen der weißen Blutkörperchen: Neutrophile Leukozyten 41 %, eosinophile Leukozyten 16 %, Monozyten 6 %, große und kleine Lymphozyten 37 %.

Vitalfärbung: 1 % der roten Blutkörperchen enthält vitalfarbige Substanzen.



**Mikrometrie:** Mitteldurchmesser  $7,5 \mu$ , größter Durchmesser  $8,6 \mu$ , kleinster Durchmesser  $6,5 \mu$ .

**Osmotische Resistenzprobe:** Beginnende Hämolyse 0,56 %, halbe Hämolyse 0,46 %, totale Hämolyse 0,70 % NaCl-Lösung.

Schriftliche Mitteilung Dezember 1917. Patient befindet sich ständig vortrefflich.

#### Beobachtung 22.

Emilie R., 9 Jahre, Fredericia, Tochter der Beobachtung 8, Schwester der Beobachtung 9, 9a, 20 und 21.

Familienverhältnisse siehe Beobachtung 9.

Hatte nach Angabe der Mutter keinen Ikterus neonatorum, dagegen jedoch mit sechs Wochen ziemlich starken Ikterus, der wieder geschwunden ist. War als Kind bleich und ruhig. Mit vier Jahren wurde die Krankheit konstatiert, sie war blaßgelb, kränkelte stets und fror. Der Arzt, der sie damals untersuchte, stellte fest, daß sie augenscheinlich an derselben Krankheit leide wie ihre Schwester, aber die Krankheit wurde zunächst als ein Herzleiden angesehen, wohl auf Grund der anämischen Herzzustände. Ob zu dem Zeitpunkte eine Milzgeschwulst vorhanden war, kann nicht angegeben werden. Seitdem ist sie ständig blaß mit einem gelblichen Stich gewesen und litt stark an subjektiven anämischen Herzzuständen. Die gelbliche Farbe schwankte in der Intensität, war nie stark, in der Regel minimal und praktisch genommen, nicht sichtbar. Nie Hautjucken oder Neigung zu Blutungen. Urin ist immer auffallend dunkel und hinterläßt faßt immer einen rötlichen Bodensatz. Faeces dunkelbraun, stark gefärbt, und die Mutter erzählt, daß sie als kleines Kind immer einen auffallend dunklen oder grünen Stuhlgang gleich den anderen kleinen Kindern hatte.

In den letzten vier Jahren litt sie gleichmäßig an recht starken Schmerzen im Abdomen, oft als Anfall, der sich in folgender Weise äußerte: Ohne jede veranlassende Ursache bekam sie plötzlich Schmerzen im obersten Teile des Abdomen ohne bestimmte Lokalisation, zunächst der Leber- und Milzgegend entsprechend, ohne ausstrahlenden Charakter. Die Schmerzen waren zuweilen sehr heftig, mit Erbrechen verbunden, zuweilen nur sehr schwach. Dauer eine bis mehrere Stunden, manchmal noch länger und in Zwischenräumen von Monaten bis zu einem Jahre auftretend. Im Anschlusse an diese Anfälle ward sie müde und matt, der Ikterus ward deutlicher und hielt sich eine Zeitlang, doch bestand nie eine Entfärbung der Stühle. Von interkurrenten Krankheiten hatte sie nur die gewöhnlichen Kinderkrankheiten. Magendarmfunktionen normal. Die Behandlung bestand in Eisen und Arsenikmedikamenten, ohne besonderen Erfolg.

Im Dezember 1915 stellte Dr. Gerdes die Diagnose hämolytischer Ikterus. Man fand zur Zeit die Hautfarbe blaß, Skleren mäßig ikterisch, Milz 1 cm unter R. B.

Blutprobe: Hämoglobin 45 %, rote Blutkörperchen 3,200,000, weiße Blutkörperchen 7000.

**Osmotische Resistenzprobe:** Beginnende Hämolyse 0,80 % NaCl-Lösung. **Mikrometrie:** Mitteldurchmesser  $6,9 \mu$ .

Am 6. November 1916 hatte ich Gelegenheit, das Mädchen zu untersuchen. Sie war sehr bleich mit leicht gelblichem Schimmer der Haut und schwachem, aber deutlichem Ikterus der Skleren. Guter Ernährungszustand. Leichtes Sausen über dem ganzen Präkord. Keine Acc. des II. P. T. Abdomen groß, im obersten Teile etwas vorgewölbt, Leberrand nicht palpabel. Leber erscheint nicht vergrößert. Milz reicht mit ihrer Spitze 2 cm unter die Nabelhorizontale und mit dem vordersten Rand zirka 5 cm von der Mittellinie. Die Länge wird mit 15 cm angenommen. Sonst bei der Untersuchung der Organe nichts zu bemerken.

**Blutbefund:** Hämoglobin 36 %, rote Blutkörperchen 2,120,000, Index 0,8, weiße Blutkörperchen 4800.

**Im Trockenpräparat:** Die roten Blutkörperchen ungleichmäßig groß, zum Teil Poikilozytose, zum Teil Polychromasie. Im Verhältnis zur Anzahl der weißen Blutkörperchen findet man 2 % Normoblasten.

Verhältniszahlen der weißen Blutkörperchen: Neutrophile Leukozyten 50 %, eosinophile Leukozyten 5 %, große und kleine Lymphozyten 42 %, Monozyten 2 %, Myelozyten 1 %. Von den roten Blutkörperchen enthalten zahlreiche vitalfarbige Substanzen. Mitteldurchmesser 7,1  $\mu$ , größter Durchmesser 8,3  $\mu$ ; kleinster Durchmesser 6,0  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: beginnende Hämolyse 0,60 %, halbe Hämolyse 0,44 %, totale Hämolyse 0,34 % NaCl-Lösung. Plasma recht stark ikterisch, ++ Gallenfarbstoff,  $\div$  Urobilin, Urin sauer, klar, etwas dunkel, + Uratniederschlag, +++ Urobilin,  $\div$  Gallenfarbstoff.

Im November desselben Jahres wurde sie auf der medizinischen Abteilung B (Prof. Faber) des Reichshospitals aufgenommen, war hier vom 2. November bis 20. November 1916. Bei der Aufnahme war der Zustand unverändert. Sie war lebhaft, munter, lief herum, spielte und befand sich wohl, Stark anämisch mit einem leicht gelblichen Schimmer der Haut und gelbliche Verfärbung der Skleren. Die Größe der Milz war unverändert.

Blutprobe: Hämoglobin 55 %, rote Blutkörperchen 2 400 000, Index 1,1, weiße Blutkörperchen 5.400. Trockenpräparat unverändert. Circa 4 % der roten Blutkörperchen enthalten vitalfarbige Substanzen. Mitteldurchmesser 7,1  $\mu$ , größter Durchmesser 9,9  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,1  $\mu$ , Größe ziemlich ungleichmäßig.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,64 %, halbe Hämolyse 0,48 %, totale Hämolyse 0,34 %. Plasma stark ikterisch, ++ Gallenfarbstoff,  $\div$  Urobilin, Urin rotbraun, ++ Uratniederschlag, ++ Urobilin,  $\div$  Gallenfarbstoff. Faeces kräftig gefärbt, gelbbraun.

Der Zustand hielt sich in der folgenden Zeit fast unverändert. Sie hatte einige Male unbestimmte Schmerzanfälle im obersten Teile des Abdomens, ohne daß man entscheiden konnte, ob sie der Milz, Gallenblase oder Magendarmkanal zugehörten. Eine deutliche Vertiefung des Ikterus wurde nicht festgestellt, ebensowenig eine Veränderung in der Größe der Milz. Der Urin war ständig dunkel, hatte oft einen Bodensatz und enthielt hier und da harnsaure Kristalle. Die Faeces waren ständig von auffallend stark braunroter oder gelbbrauner Farbe.

Am 20. November wurde sie auf die chirurgische Abteilung D (Professor Schaldemose) verlegt, der Hämoglobin war (27. Nov.) 57 %.

Splenektomie 29. November 1916: Querschnitt in Äthernarkose unter dem linken Rippenbogen. Man untersuchte sofort die Milz, fand keine Verwachsungen, nur am vordersten Teile des lig. gastrolienale finden sich zwei strangförmige, gefäßhaltige Verwachsungen, die doppelt ligiert durchgeschnitten wurden. Man bekam eine kleine Blutung am vordersten Rande des Ligamentes, die durch Tampons gestillt wurde. Man luxiert die Milz nach vorne, zuerst mit dem untersten Pole, zu welchem Zwecke man jedoch die Laparotomiewunde etwas nach hinten erweitern muß. Nun läßt sich die Milz nach vorne bringen; der Stiel mit den Gefäßen wird isoliert, die Zangen werden angesetzt, wonach die Milz sich leicht entfernen läßt. Es blutet ein einziges Gefäß, das unterbunden wird. Sowohl die cauda pancreatis als auch der Magen sind frei von Ligaturen. Diese werden durch eine fortlaufende Peritonealnaht gedeckt. Leber sieht normal aus. Gallenblase wurde nicht untersucht. Vierfache Etagnennaht.

Die entfernte Milz wog 535 g, Länge 5 cm, Breite 12 cm, Dicke 6½ cm. Nach Entfernung der Klemmzangen fließt eine Menge Blut aus. Die Oberfläche ist glatt, spiegelnd, bläulich-rot. Kapsel normal aussehend. Aus der Schnittfläche fließt viel Blut, sie unterscheidet sich gar nicht von der einer gesunden Milz, nur ist sie tiefer rot und bluthaltig. Konsistenz etwas weicher als normal. Die Trabekeln und Follikeln sind nur sehr wenig sichtbar. Mikroskopisch sieht man, daß die Vergrößerung des Organes auf einer enormen Hyperämie der Pulpa beruht, indem namentlich das Milzparenchym vom Blute strotzt. Die Milzsinus sind dagegen fast blutleer und liegen fast zusammengeklappt mit hervortretenden, sehr dicht stehenden Endothelzellen. Die Trabekeln und Follikeln relativ zurücktretend in der Menge. Die Follikeln zumeist klein, einige sind größer und enthalten Keimzentren. Im Gewebe ist absolut keine Bindegewebsvermehrung. In der Pulpa zerstreut findet

man zum Teil Pulpazellen und Rundzellen, hauptsächlich kleine Lymphozyten. Keine typischen Plasmazellen, nur wenige polynukleare Zellen der Blutmenge entsprechend. Pigmentmenge kaum vermehrt, nur hier und da sieht man in den Pulpazellen einige wenige gelbbraune Pigmentationen. Keine Zeichen von Tuberkulose. Am Hilus eine erbsengroße Lymphdrüse. Bei der Mikroskopie erweist sie sich als tuberkulös mit zahlreichen Elementartuberkeln in dem fibrös veränderten Lymphoidgewebe eingelagert.

Postoperativer Verlauf: Der Patient vertrug die Operation gut. Während der ersten 2—3 Tage ohne nachweisbare Ursache leichte Fiebersteigerung bis 39,2 am Abend nach der Operation. Puls am folgenden Tage 120, kam jedoch bald zur Ruhe. Weiter fand sich eine leichte Albuminurie, die im Laufe zweier Tage verschwand. Der Urin war die ersten Tage auffallend dunkel und konzentriert mit Uratniederschlag und harnsüren Kristallen. Die erste Zeit nach der Operation zweimal Schmerzanfälle im obersten Teil des Abdomen, deren Charakter unklar blieb (Gallensteinanfälle? oder Schmerzen nach Abführmitteln), sonst war der Verlauf glatt, 16 Tage nach der Operation außer Bette. Appetit enorm.

Der sichtbare Ikterus schwand zwei Tage nach der Operation, das Plasma jedoch blieb, stets abnehmend, zwei Tage länger ikterisch. Fünf Tage nach der Operation war die Farbe normal. Der Urin war in der ersten Woche dunkel, konzentriert und enthält Harnsäurekristalle. Die Urobilinreaktion war dagegen schwach und schwand ganz im Verlaufe von 4—5 Tagen. Später zeigte sie sich an zwei einzelnen Tagen. Die Faeces hatten noch zwei Tage nach der Operation die starke, rotbraune Farbe, veränderten jedoch bald ihr Aussehen und wurden normal, eher weniger gefärbt als normal. Eine Reihe von Blutproben zeigte:

|                                    | Hämoglobin | rote Blutkörperchen | Index |
|------------------------------------|------------|---------------------|-------|
| 2 Tage nach der Operation          | 69 %       | 4 120 000           | 0,83  |
| 4       "       "       "       "  | 74 %       | 4 330 000           | 0,86  |
| 6       "       "       "       "  | 75 %       | 5 010 000           | 0,75  |
| 9       "       "       "       "  | 79 %       | 4 790 000           | 0,80  |
| 15       "       "       "       " | 99 %       | 5 690 000           | 0,87  |
| 24       "       "       "       " | 97 %       | 5 410 000           | 0,90  |
| 55       "       "       "       " | 108 %      | 6 361 000           | 0,84  |

Die vitalfarbigen roten Blutkörperchen sind rasch verschwunden. Zwei Tage nach der Operation waren sie noch recht zahlreich, am fünften Tage nur vereinzelt (1 %).

Untersuchung am 8. Dezember 1916. Neun Tage nach der Operation weiße Blutkörperchen 7 200. Im Trockenpräparat die roten Blutkörperchen in der Größe gleichmäßig, keine Poikilozyten, keine Polychrome, verstreute Jollykörperchen. Keine Normoblasten.

Verhältniszahlen der weißen Blutkörperchen: Neutrophile Lymphozyten 58 %, eosinophile Lymphozyten 7 %, Myelozyten 1 %, große und kleine Lymphozyten 21 %, Monozyten 13 %. Circa 1 % der roten Blutkörperchen enthält vitalfarbige Substanzen. Mitteldurchmesser: 7,8  $\mu$ , größter Durchmesser 10,8  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,1  $\mu$ , Größe etwas ungleich.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolysse 0,60 %, halbe Hämolysse 0,80 %, totale Hämolysse 0,36 %. Plasma nicht ikterisch.

Der Patient zog sich nun eine Diphtheritis zu, wurde im Blegdam-Krankenhaus behandelt, der Verlauf bot nichts Besonderes dar. Nach der Heimkunft aus dem Krankenhaus befand er sich ganz wohl.

Am 20. Januar 1917, zirka zwei Monate nach der Operation, zeigte das Blut Hämoglobin 105 %, rote Blutkörperchen 6 357 000, weiße Blutkörperchen 12,610, Index 0,84. Trockenpräparat fast wie zuletzt, verstreute Jollykörperchen. Weiße Blutkörperchen wie zuletzt, nur 2 % eosinophile Leukozyten. Circa 1 % der roten Blutkörperchen vitalfarbig. Mitteldurchmesser 7,3  $\mu$ , größter Durchmesser 8,5  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,2  $\mu$ .



Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,60 %, halbe Hämolyse 0,46 %, totale Hämolyse 0,36 % NaCl-Lösung. Plasma nicht ikterisch. Urin hell, klar, ÷ Bodensatz, ÷ Urobilin, ÷ Gallenfarbstoff.

Am 10. Juli 1917, zirka sieben Monate nach der Operation, sah ich sie wieder. Sie befand sich in der Zwischenzeit ganz wohl, ihre frühere Müdigkeit war verschwunden, sie hat mächtig zugenommen, der Ikterus dauernd verschwunden. Hämoglobin 116 %, rote Blutkörperchen 6 400 000, weiße Blutkörperchen 15 410, Index 0,91. Die roten Blutkörperchen gleichartig, gut geformt, verstreute Jollykörperchen. Weiße Blutkörperchen: Neutrophile Leukozyten 54 %, eosinophile  $9\frac{1}{2}$  %, Monozyten 4 %, Myelozyten 1 %, größere und kleinere Lymphozyten  $31\frac{1}{2}$  %. Zirka 1 % der roten Blutkörperchen enthält vitalfarbige Substanzen. Mitteldurchmesser: 7,4  $\mu$ , größter Durchmesser 8,4  $\mu$ , kleinster 6,0  $\mu$ , Größe ziemlich gleichmäßig.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,52 %, halbe Hämolyse 0,46 %, totale 0,32 % NaCl-Lösung. Plasma nicht ikterisch, Urin hell, klar, ohne Satz, ÷ Urobilin, ÷ Gallenfarbstoff.

Schriftliche Mitteilung Dezember 1917: Befindet sich ganz wohl.

### Beobachtung 23.

Magda G., 26 Jahre, unverheiratet, Kolding, Tochter der Beobachtung 10, Schwester zu 11.

Familie: Siehe Beobachtung 10.

Anamnese: Die Mutter erinnert sich, daß Ikterus neonatorum vorhanden war. Als Kind Keuchhusten, sonst keine Krankheiten. Sie hat sich gut entwickelt, war lebhaft. Mit neun bis zehn Jahren begleitete sie den Vater zum Arzt, da es ihm schien, als ob sie in gleicher Weise wie er selbst etwas bleich und gelb würde, es trat jedoch nicht besonders hervor, wurde auch früher nicht bemerkt. Außer leichte Bleichsucht und „etwas Gelbsucht“ wurde keine sichere Diagnose gestellt. In den letzten 10–15 Jahren war ihr Zustand folgender:

Sie war mehr oder minder anämisch; in den letzten Jahren hatte sie leichte anämische subjektive Beschwerden wie Herzklopfen, Kurzatmigkeit bei anstrengenden Arbeiten. Wiederholt mit Eisen behandelt. Sie war wechselnd anämisch, vorerst nur in geringem Grade, später recht stark, so daß „man ihr nachblickte“. So ist es nun konstant. Bedeutende Verschlimmerung nach Ärgernissen und Sorgen, Urin immer dunkel. Stuhl nie lehmfarbig, dagegen stark gelbbraun. Nie Hautjucken. Es waren nie Schmerzen vorhanden. Von Milzgeschwulst weiß sie nichts. Magendarmfunktionen immer gut. Menstruation vom 17. Lebensjahre, spärlich, mit monatlichen Abständen.

Am 23. Juli 1917 untersuchte ich sie. Sie hatte einen recht anstrengenden Dienst in einer Küche, wo sie sich im Kochen ausbildete. Sie leistete die Arbeit sehr leicht, nur „ärgerte sie sich oft gelb“, wenn die Arbeit in der Küche nicht nach ihrem Willen ging. Sie befand sich subjektiv wohl, hielt sich nicht für besonders krank, nur schien es ihr, daß die gelbe Farbe sehr eigentümlich war. Objektiv war der Ikterus deutlich auf der Haut und in den Skleren. Leicht anämisches Aussehen. Groß, kräftig, gut genährt. Milz mit ihrer untersten Spitze ungefähr in der Höhe der Nabelhorizontale, vorderste Spitze drei Querfinger breit von der Mittellinie. Deutliche Einschnürung am Rande. Oberfläche glatt, nicht empfindlich. Die Spitze bewegt sich beim Atmen. Leber scheint nicht vergrößert.

Blutbefund: Hämoglobin 70 %, rote Blutkörperchen 3,650,000, Index 0,96, weiße Blutkörperchen 10,650. Trockenpräparat: Die roten Blutkörperchen in der Größe ungleich, wohl geformt, leichte Polychromie. Man sieht einen Teil roter punktierter Blutkörperchen, ein Teil enthält Cabotsche Ringe. Man findet ein vereinzelt Jollykörperchen. Keine Normoblasten.

Verhältniszahl der weißen Blutkörperchen: Neutrophile Leukozyten 70 %, eosinophile Leukozyten 2 %, Monocyten 9 %, Myelozyten 1 %, Lymphozyten 18 %. 5 % der roten Blutkörperchen sind vitalfarbig. Mitteldurch-

messer 7,0  $\mu$ , größter Durchmesser 8,3  $\mu$ , kleinster Durchmesser 5,7  $\mu$ , Größe etwas ungleichmäßig.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolysse 0,84 ‰, halbe Hämolysse 0,52 ‰, totale Hämolysse 0,40 ‰ NaCl-Lösung. Plasma stark ikterisch gefärbt, ++ Gallenfarbstoff, Verdünnungszahl 41, Urobilin -, Urin dunkel, rotgelb, +++ Bodensatz, +++ Urobilin, - Gallenfarbstoff.

Patient wurde am 30. August 1917 auf die chirurgische Abteilung D des Reichshospitals aufgenommen, lag hier bis 5. Oktober 1917.

Blutbefund hier: Hämoglobin 70 ‰.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolysse 0,76 ‰, halbe Hämolysse 0,52 ‰, totale Hämolysse 0,38 ‰ NaCl-Lösung. Plasma stark ikterisch, Verdünnungszahl 54, Bilirubin ++, Urin rotgelb, - Satz, +++ Urobilin, - Gallenfarbstoff. Faeces dunkelbraun, stark gefärbt.

Splenektomie in Athernarkose am 7. Oktober 1917 (Prof. Schaldemose) mittels Querschnitt unter dem linken Rippenbogen. Exstirpation der Milz, diese ist von ausgebreiteten Verwachsungen an allen Seiten umgeben. Diese werden stumpf und mittels Schere gelöst, einzelne blutende Punkte ligiert. Unter der Zwerchfellkuppel werden die Verwachsungen stumpf gelöst, wobei man an einer Stelle die Milzkapsel in handflacher großer Ausstreckung gelöst hat, wodurch eine leichte Blutung entstanden ist. Behufs Luxierung der Milz muß der Hautschnitt erweitert werden, der Stiel wird doppelt ligiert und durchtrennt. Magen und Pankreas sind frei von Ligaturen. Die Milz wird entfernt, die Blutung gestillt. In der Gallenblase wird ein einzelner Gallenstein gefühlt. Bauchnaht in fünf Etagen.

Die entfernte Milz wiegt 1420 g. Masse  $21 \times 15 \times 8$  cm. Nach Entfernung der Klemmen entströmt reichliches Blut. Kapsel verdickt, stellenweise mit den Resten der durchschnittenen Adhärenzen bedeckt. Schnittfläche tiefrot, von Blut triefend. Konsistenz etwas weicher als normal. Die Trabekeln relativ sparsam und fein, Follikeln undeutlich, keine Infarkte. Mikroskopisch erweist sich, daß die Vergrößerung des Organes auf einer abnormen Hyperämie der Pulpa beruht, indem diese, insbesondere das Parenchym, strotzend mit roten Blutkörperchen gefüllt ist. Die Milzsinus selbst sind dagegen relativ blutleer. Die Endothelzellen sind dicht gestellt, die Kerne liegen dicht aneinander. Das Bindegewebe der Pulpa ist relativ an Menge geringer als normal, nur an einzelnen Stellen findet man einige Bindegewebsstränge, die jedoch Verzweigungen der Trabekeln zu sein scheinen oder Bindegewebe rings der Gefäße. Die Follikeln sind durchwegs spärlich und klein, einzelne haben Keimzellen. Man sieht nirgends Pigment. Die keimhaltigen Zellen der Pulpa sind fast durchweg Pulpazellen, nirgends lymphozytäre Zellen. Nur vereinzelt sieht man entsprechend der Blutmenge polynukleare Zellen. Kein Plasmazellen, keine Erytrophagen.

Postoperativer Verlauf. Die Patientin vertrug die Operation gut. Ohne nachweisbare Ursache Temperaturanstieg nach der Operation, am stärksten am zweiten Tage, bis 39,3. Puls zugleich bis 128 beschleunigt, fiel jedoch alsbald zur Norm, war am fünften Tage 84. Kein Albumen im Urin, der jedoch durch einige Tage auffallend dunkel war. Urobilin schwach +, Gallenfarbstoff 0. Entfernung der Nähte am 12. Tage, am 14. Tage verließ die Patientin das Bett. Der vor der Operation stark hervortretende Ikterus schwand sehr rasch, war am Schlusse der ersten Woche kaum sichtbar. Der Urin wurde hell, klar, ohne Bodensatz. Die Faeces wurden weniger stark gefärbt. Zehn Tage nach der Operation kein Ikterus. Hämoglobin 82 ‰, Plasma nicht ikterisch. Urin hell und klar, ohne Satz. Urobilin -.

Ein Monat nach der Operation:

Blutbefund: Hämoglobin 90 ‰, rote Blutkörperchen 5,110,000, Index 0,9, weiße Blutkörperchen 9,700. Im Trockenpräparat die roten Blutkörperchen in Größe ungleich, keine Polychromasie. Einzelne Jollykörperchen, keine Cabotringe.

Die weißen Blutkörperchen zerfallen: Neutrophile Leukozyten 67 ‰, eosinophile Leukozyten 1 ‰, basophile Leukozyten 1 ‰, Monozyten 2 ‰, Myelozyten 4 ‰, große und kleine Lymphozyten 25 ‰. Zirkula 1 ‰ der roten Blut-

körperchen sind vitalfarbig. Mitteldurchmesser  $7,5 \mu$ , größter Durchmesser  $8,3 \mu$ , geringster Durchmesser  $6,0 \mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,58 %, halbe Hämolyse 0,48 %, totale Hämolyse 0,34 % NaCl-Lösung. Plasma nicht ikterisch, Urin klar, hell, ohne Bodensatz. — Urobilin.

Am 6. Oktober wird die Patientin in vollem Wohlbefinden entlassen. Nach einem Rekonvaleszenzaufenthalte auf dem Lande stellte sich Patientin am 10. Januar, zwei Monate nach der Operation, zur Untersuchung ein. Kein Ikterus, Plasma nicht ikterisch, Urin hell, — Urobilin, Faeces normal gefärbt. Sie ist rotwangig, sieht blühend aus. Hämoglobin 95 %.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,62 %, halbe Hämolyse 0,50—0,52 %, totale 0,34 % NaCl-Lösung.

Schriftliche Mitteilung vom 23. Dezember 1917: Vollkommenes Wohlbefinden, kein Ikterus ohne Anämie.

#### Beobachtung 24.

Metta W., 32 Jahre, Bankdirektorsgattin in Stockholm, derzeit Klampenborg.

Familie: Der Großvater war durch viele Jahre ikterisch, hatte zwei Kinder, von denen das eine gesund war und gesunde Kinder hatte, das zweite, der Vater der Patientin, soll an einer Krankheit gelitten haben, welche der der Patientin vollkommen entspricht und nach der Beschreibung hämolytischer Ikterus gewesen sein dürfte; es bestand leichter Ikterus, Anämie, Milztumor und ständige Schmerzen; das Leiden dauerte das ganze Leben hindurch. Die Patientin ist die jüngste von vier Geschwistern, die drei anderen werden für gesund gehalten, sie selbst hat keine Kinder.

Anamnese: Über Ikterus neonatorum keine Angabe. Als Kind zart, wurde aber für gesund angesehen. Die Krankheit wurde mit sieben Jahren festgestellt, da zu dieser Zeit leichter Ikterus, Anämie und bedeutende Milzgeschwulst nachgewiesen wurde. Später hatte Patientin viele Ärzte konsultiert, welche dieselben Symptome konstatierten. Ihr Zustand war durch Jahre hindurch derart, daß sie immer stark anämisch war und namentlich während der letzten Jahre zum Teil auch an subjektiven, anämischen Beschwerden gelitten hatte. Der Ikterus schwankte an Intensität, war in der Regel leicht, nie besonders hervortretend. Zu Zeiten, da der Ikterus stärker war, fühlte sie sich müde. Nie Hautjucken, hämorrhag. Diath. u. ä. Der Stuhl war immer stark gefärbt. Urin dunkel, rotgelb, hat oft einen Bodensatz und enthält auch oft Harnsäurekristalle. Der Milztumor scheint sie nicht sehr zu beschweren, erst in den letzten Jahren hatte sie hie und da nagende Beschwerden in der Milzgegend. Es besteht ein deutlicher emotioneller Einfluß auf ihr Befinden, indem Unruhe, Kummer und Ärgernisse den Ikterus steigern. Vom neunten Lebensjahre ab hatte sie an starken Anfällen von Schmerzen längs des rechten Rippenbogens gelitten. Die Schmerzen wurden als Gallensteinschmerzen gedeutet und mit 14 Jahren hatte sie einen typischen Anfall mit starkem Ikterus, dunklem Urin und entfärbten Faeces. Die Zahl der Anfälle häufte sich, in den letzten 9—10 Jahren hatte sie außerdem Nierengries und es gingen auch öfters größere und kleinere Konkrementen mit dem Harn ab. Sonst ist zu bemerken, daß sie mit 14 Jahren eine febrile Krankheit, die man „Malaria“ nannte, durchgemacht hat, von der jedoch keine nähere Aufklärung vorliegt. Sie war stets zu Diarrhoe geneigt. Die Menses normal. Verheiratet durch sieben Jahre. Kein Partus oder Abort.

Im Jahre 1912 kam sie wegen ihrer rechtsseitigen Schmerzen auf die Klinik des Prof. Schou. Man fand leichten Ikterus, Milzgeschwulst bis handbreit unter den Rippenbogen, Urin dunkel, — Gallenfarbstoff, Faeces normal. Ewalds Probe-kost Kongo 20, Fenolflatin 55. Die Diagnose wurde mit Rücksicht auf die rechtsseitigen Schmerzen auf Gallensteine gestellt und mittels Laparotomie und Cholezystotomie wurden drei Pigmentgallensteine entfernt. Nach der Operation blieb der Ikterus unverändert, sie hatte wiederholt auch später Schmerzen,



die zweifellos auf Nierensteine zurückgeführt werden müssen, da hierbei stets Nierengries und Steine mit dem Urin abgingen.

1917 konsultierte sie wieder Prof. Schou, der die Diagnose auf hämolyt. Ikterus stellte und ihr zur Operation riet; sie war ständig leicht ikterisch und anämisch. Über dem Herzen hörte man blasende Geräusche. Die Milz wurde mit ihrer Spitze bis zur Nabelhorizontale gespürt. Leber nicht vergrößert. Sonst nichts. Besonderes bei der Untersuchung der Organe. Ich erhielt die Zustimmung, eine Blutuntersuchung zu machen und fand am 14. August 1917: Hämoglobin 60 %, rote Blutkörperchen 3420.000, weiße Blutkörperchen 11.000, Index 0,88. Im Trockenpräparat zum Teile große polychrome rote Blutkörperchen. Etwas Anisozytose, zum Teil Cabotringe, ein einziger punktierte Normoblast.

Die weißen Blutkörperchen bestehen aus: Neutrophile Leukozyten 61 %, eosinophile Leukozyten 42 %, Monozyten 4 %, große und kleine Lymphozyten 34 %, 5—10 % der roten Blutkörperchen vitalfarbig. Mitteldurchmesser 6,8  $\mu$ , größter Durchmesser 8,2  $\mu$ , kleinster Durchmesser 5,3  $\mu$ . Größe ungleichmäßig.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,64 %, halbe Hämolyse 0,44 %, totale Hämolyse 0,33 % NaCl-Lösung. Plasma stark ikterisch Verdünnungszahl 20. Urin dunkel, rotgelb, reichlicher Bodensatz, + Urobilin, + Gallenfarbstoff, Faeces gelbbraun.

Am 22. August 1917 Splenektomie. Querschnitt längs der linken Kurvatur, die große Milz ist besonders unten angewachsen, doch können die Adhärenzen leicht gelöst und die Milz luxiert werden. Indem man sich an den Magen und die *canda pancreatis* zu schonen knapp an die Milz hält, werden die Gefäße am Hilus getrennt doppelt unterbunden und durchgeschnitten. Keine Blutung aus dem Stiele. Leberoberfläche glatt, in den Gallenwegen kein Stein. Bauchnaht in vier Etagen.

Die entfernte Milz wog 1500 g, 25×13×7 cm. Aus den Milzgefäßen fließt eine reichliche Blutmenge. Auf der Oberfläche sieht man hier und da Reste von Verwachsungen. Sonst ist die Kapsel normal, dünn und spiegelnd mit Ausnahme von der Stelle, die dem Rippenbogen entspricht, wo sich starke Verdickungen vorfinden. Farbe bläulich-rot, Schnittfläche rot, trieft von Blut. Farbe tiefrot, Konsistenz eher weicher als normal. Trabekeln und Follikeln makroskopisch kaum sichtbar. Mikroskopisch sieht man, daß die Vergrößerung des Organes auf einer enormen Hyperämie und teilweisen Hyperplasie der Pulpa beruht. Besonders das zwischen den Sinus liegende Paranchym ist mit roten Blutkörperchen strotzend gefüllt, wogegen die Sinus selbst relativ blutleer sind. Sinusendothelzellen sind dicht gestellt, die Kerne liegen gerade nach oben. Keine Vermehrung des Bindegewebes. Follikeln und Trabekeln relativ wenig vortretend. Pigmentmenge in der Milz äußerst minimal. Die kernhaltigen Zellen der Pulpa bestehen wesentlich aus Pulpazellen; nur spärliche Lymphozyten und nicht mehr Leukozyten als der Blutmenge entsprechen. Keine Plasmazellen. Keine Erythrophagen.

Postoperativer Verlauf: Die Patientin vertrug die Operation sehr gut. Die ersten fünf Tage nach der Operation Temperaturanstieg bis 38 und 39 Grad, Puls 100—110, ohne besondere Ursache hierzu. Urin sehr dunkel und konzentriert mit reichlichem Uratausfall, enthielt jedoch nicht Albumen. Die Temperatur fiel ab, die Kranke verließ am 19. Tage das Bett. Der Ikterus schwand im Laufe von 7—8 Tagen, der Urin hellte sich auf und war 13 Tage nach der Operation hell.

Blutbefund: 11. September 1917. 18 Tage nach der Operation. Hämoglobin 92 %, rote Blutkörperchen 5.400.000, Index 0,86, weiße Blutkörperchen 16.100. Im Trockenpräparat keine Polychromasie, nur geringe Anisozytose, keine Ringe, keine Jollykörperchen. Weiße Blutkörperchen: Neutrophile Leukozyten 61 %, eosinophile Leukozyten 7 %, basophile Leukozyten 1 %, Monozyten 1 %, Myelozyten 3 %, große und kleine Lymphozyten 27 %. 1 % der roten Blutkörperchen ist vitalfarbig. Größe ziemlich gleichmäßig. Mitteldurchmesser 7,2  $\mu$ , größter Durchmesser 9,0  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,1  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,60 %, halbe Hämolyse 0,50 %, totale Hämolyse 0,34 % NaCl-Lösung. Plasma nicht ikterisch. Urin hell, klar, ÷ Bodensatz, ÷ Gallenfarbstoff, ÷ Urobilin.

17. Dezember 1917, ca. zwei Monate nach der Operation, schriftliche Mitteilung: Patient befindet sich wohl, kein Ikterus. Hämoglobin (Sahli) 80 %, rote Blutkörperchen 4,500,000.

Ein Jahr nach der Operation teilt die Patientin mit, daß sie sich vorzüglich befinde und einen großen kräftigen, nicht ikterischen, Jungen geboren habe.

## II. Isolierte Fälle.

### A. Nicht operierte isolierte Fälle.

#### Beobachtung 25.

Johanna H., 56 Jahre, Vizeschulinspektorsgattin, Kopenhagen.

Familie: Patient gibt an, daß der Vater mit 60 Jahren gestorben ist, da sie jedoch außerehelich geboren wurde, fehlen bestimmte Angaben, doch soll der Vater in einer zweiten Ehe zwei Kinder gehabt haben, von denen ihr nichts bekannt ist. Die Mutter ist 80 Jahre alt, ist weder bleich noch ikterisch und hat nie Symptome gehabt, die auf hämolytischen Ikterus hindeuten würden. In einer späteren Ehe hatte sie 11 Kinder, von denen keines Symptome des hämolytischen Ikterus dargeboten hat. In ihrer weiteren Familie sind ebenfalls keine solchen Fälle vorgekommen, doch ist die Patientin die einzige, die in dieser Richtung ärztlich untersucht worden ist. Selbst hat sie keine Kinder.

Anamnese: Mit sechs Jahren leichte Windpocken, sonst keine Kinderkrankheiten. Menses mit 16 Jahren, zum Beginn spärlich, dann immer normal, regelmäßig ohne Schmerzen. Klimakterium trat vor einigen Jahren ein. Nie Partus oder Abort. Mit 32 Jahren hatte sie eine schwere Enterocolitis, indem, angeblich nach einer Verköhlung, Diarrhöe sich einstellte und trotz Stopfmittel und diätetischer Behandlung durch ein Jahr dauerte, bis sie wieder aufgehört hat. Sie war eine Zeitlang im Bette, stand jedoch wieder auf trotzdem sie schwach und entkräftet war. Der Stuhlgang war vorerst ganz wässerig, mehrmals am Tage, später wurde er mehr schleimig, häufig vermischt mit weiblichen, langen Schleimmembranen. Abgesehen von dieser Diarrhöe war an ihren Darmfunktionen nichts auszusetzen, da sie täglich spontan abführte. Auch dyspeptische Symptome waren nicht vorhanden, sie vertrug alle Arten von Speisen. Im Jahre 1904 war sie, was noch besprochen wird, im Sundby Krankenhaus und mit Ewalds Probekost wurde 100 cm<sup>3</sup> Rückstand, freie HCl 30 T. A. 70 festgestellt. Mit 50 Jahren hatte sie eine leichtere Pneumonie, über deren Verlauf sie nichts sicheres weiß. Sonst nie Erscheinungen seitens der Lungen. Dagegen Herzklopfen während ihrer anämischen Perioden. Lues negiert.

Über ihren hämolytischen Ikterus liegen folgende Angaben vor: Die Patientin meint selbst, daß das Leiden angeboren sei. Ihre Krankheit wurde in der Familie oft besprochen, und sie weiß, daß gesagt wurde, sie hätte ihr Leiden von der Geburt an. Sie wurde während ihres Lebens unter verschiedenen Diagnosen behandelt, in der Regel Gelbsucht oder Bleichsucht, zuweilen Leberkrankheit.

Die Symptome waren die üblichen: Objektiv Ikterus, Anämie, Milzgeschwulst und subjektive Müdigkeit, Schwäche und Schmerzen. Außerdem war zumindest ein typischer Gallensteinanfall.

Ikterus. Dieses war das erste und augenfälligste Symptom. Ob sie Ikterus neonatorum hatte, weiß sie zwar nicht, aber es ist ihr bekannt, daß ihre Mutter sagte, sie sei von Geburt an gelb gewesen. Das war sie auch sicher in ihren ersten Lebensjahren, und sie blieb es auch ihr Leben lang; während ihrer Schulzeit, erinnert sie sich, ständig gelb gewesen zu sein, die Lehrer und Kinder be-

merkten es, aber sie befand sich sonst wohl, war ein lebhaftes und normales Kind. Seit sie erwachsen war bis jetzt, erinnert sie sich ganz genau auf das verschiedene Verhalten ihres Ikterus, da sowohl sie selbst als auch ihre Umgebung es beachtet haben. Sie war auch damals gleichmäßig, ständig gelb, oft so stark, daß die Leute auf der Gasse sich nach ihr wendeten, oft nur sehr schwach, doch war sie von gelber Farbe nie frei. Während der guten Perioden waren nur die Skleren leicht gelb, während der schlechteren war auch die Haut deutlich ikterisch, aber ein richtiger tiefer Ikterus war nie vorhanden. Ihr Urin war immer sehr dunkel mit einer rötlichen Farbe. Es bestand außerdem fast immer ein reichlicher Bodensatz wie *sedimentum lateritium*. Die Faeces waren dunkel, von eigentümlicher, stark rotbrauner Farbe, so daß sie dunkler gefärbt schienen als die anderer Menschen; sie betont ausdrücklich, daß sie darauf geachtet habe, weil ihre Ärzte stets danach fragten und zweifelten, ob es sich so verhielt und immer nachforschten, ob die Faeces nicht hell und entfärbt wären. Nur ein einziges Mal, während des zu erwähnenden Gallensteinanfalles, war es anders, da hier tiefer Ikterus bestand, schwarzer Urin und farblose scholische Faeces entleert worden sind.

Anämie: Als Kind soll sie immer einigermaßen blaß gewesen sein, und schon in jungen Jahren bekam sie Arsen und Eisen, und dies wurde während des Wachstums fortgesetzt, da sie stets, zuweilen nur wenig, bleich war und auch späterhin. Eine Bestimmung des Hämoglobingehaltes wurde zuerst im Jahre 1904 im Sundbyhospitale gemacht, wo man 70 % fand. Im Jahre 1907 waren 52 %, und später wurden von ihrem Arzte wiederholt Hämoglobinproben vorgenommen, wobei die Zahlen zwischen 60–70 % schwankten. Die höchste Ziffer, 72 %, war im Jahre 1912 nach einem Aufenthalte in der Schweiz, die niedrigste 1914, wo sie auf 25 % fiel, nachdem sie sich einerseits sehr verkühlt, hatte und andererseits durch den Kriegsausbruch sehr nervös wurde. Sie lag im Bette, die Hämoglobinzahl blieb lange niedrig, erhob sich jedoch allmählich wieder und wurde um Weihnachten 1914 60–70 %, wie sie sich i. A. auch seither hielt.

Milzgeschwulst. Sie weiß nicht, zu welchem Zeitpunkte diese zuerst verzeichnet worden ist. In den Journalen des Sundbyhospitales vom Jahre 1904 steht verzeichnet: Milztumor vier Querfinger unter dem R. B. Im Jahre 1910 wurde auch der große Milztumor nachgewiesen.

Neben diesen objektiven Symptomen hatte sie auch subjektive Beschwerden. Solange sie sich erinnern kann, litt sie ständig mehr oder weniger stark an einer Müdigkeit, die wohl stark wechselte, aber derart sich verhielt, daß ihre Müdigkeitsperioden mit denjenigen Perioden zusammenfielen, da sie mehr ikterisch war, ohne daß sie jedoch entscheiden kann, ob sie müde wurde, weil sie ikterisch war oder umgekehrt. Sie war auch in der Regel in ihren gelben Perioden ein wenig deprimiert, sie weiß aber auch hier nicht, ob der Ikterus oder Depression primär waren.

Schmerzen. Diese hatte sie erst während der letzten Jahre. Als Kind und während des Wachstums hat sie sicherlich keine gehabt, aber in den letzteren Jahren hatte sie vereinzelt Schmerzen, die den Charakter von Gallensteinanfällen darboten: sie waren längs des rechten Rippenbogens lokalisiert, strahlten gegen die rechte Schulter aus, hier und da auch Erbrechen. Einen sicheren Gallensteinanfall hatte sie vor sieben Jahren (1910), da sie plötzlich bei Nacht heftige Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen bekam, nach der Schulter ausstrahlend, von Erbrechen begleitet. Der Urin wurde dunkel, fast schwarz mit grünlichem Schimmer, der Stuhlgang lehmfarben. Einen Stein fand man im Stuhlgange nicht, doch hatte der Arzt einen Gallensteinanfall sicher angenommen. Der folgende Ikterus hielt sich durch zwei Monate, während welcher Zeit der Urin dunkel, der Stuhlgang hell war, worauf die Symptome allmählich wieder schwanden, so daß sie im Laufe eines Monats auf ihrem früheren Stande waren. Spannende Schmerzen in der Milzgegend scheint sie nicht gehabt zu haben.

Ihr Allgemeinzustand war wohl schwankend, wurde aber doch nicht erkenntlich beeinflusst von inneren oder äußeren Faktoren. Ein emotioneller Einfluß auf das



Befinden war ebenso wenig vorhanden, als interkurrente Krankheiten auf den Zustand sichtbar einwirkten.

Jahre hindurch wurde sie mit Eisen und Arsen behandelt, ohne besonderen Erfolg.

Am 4. April 1917 untersuchte ich sie. Sie war nach der eigenen Angabe in einer recht guten Periode, d. h. weniger bleich und weniger müde. Sie ist lebhaft, befindet sich anscheinend wohl. Leichte Anämie der Haut und Schleimhäute. Deutlicher Ikterus sowohl in den Skleren als auch der Haut; die einen gelblichen Schimmer hat. Nichts besonderes bei der Auskultation. Leber wird unterhalb der R. B. nicht gefühlt, Dämpfung nicht vergrößert. Die Milzspitze ist 5 cm unter dem R. B. deutlich fühlbar, sie reicht 3 cm unter die Nabelhorizontale bis 7 cm von der Mittellinie. Oberfläche glatt, nicht empfindlich, bei Atembewegungen verschiebbar. Entsprechend der Dämpfung wird die Länge mit 24 cm angenommen. Breite kann nicht bestimmt werden.

Blutbefund: Hämoglobin 73 %, rote Blutkörperchen 3,600,000, Index 1,0, weiße Blutkörperchen 10,240. Im Trockenpräparat: Die Blutkörperchen reichlich hämoglobinhaltig und gut geformt. Leichte Anisozytose, vereinzelt wenige Polychrome. Keine Normoblasten. Circa 10 % der roten Blutkörperchen enthalten vitalfarbige Substanzen.

Verhältniszahl der weißen Blutkörperchen: Neutrophile Leukozyten 79 %, eosinophile Leukozyten 1 %, Monozyten 7 %, Myelozyten 1 %, Lymphozyten 12 %. Mikrometrie: Größe durchgehend, ungleichmäßig. Mitteldurchmesser 7,5  $\mu$ , größter Durchmesser 10,8  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,0  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,68 %, halbe Hämolyse 0,48 %, ganze Hämolyse 0,30 % NaCl-Lösung. Plasma stark ikterisch, Verdünnungszahl 48, ++ Gallenfarbstoff. Urin stark rotgelb, +++ Urobilin, ++ Gallenfarbstoff. Faeces kräftig gefärbt, rotbraun, Wassermann negativ.

Seit dieser Untersuchung war das Befinden der Patientin unverändert und es war nichts Besonderes zu bemerken.

#### Beobachtung 26.

Irma M., 12 Jahre, Friseurstochter, Fredericia.

Familie: Nach Angabe der Eltern kein ähnlicher Fall in der Familie. Vater und Mutter habe ich gesehen, sie sind weder ikterisch noch anämisch. Die Patientin hat eine zwei Jahre alte Schwester, gesund, war weder anämisch noch ikterisch. Sonst keine Geschwister (hämatologisch wurde nur die Kranke untersucht).

Anamnese: Patientin hatte nach der Geburt starken Ikterus neonatorum, der im Laufe zweier Wochen geschwunden ist. Mit vier Jahren entdeckte der Arzt zufällig bei ihr einen Ikterus. Die Eltern bemerkten ihn nicht und sahen sie für gesund an. Keine Schmerzen. Man hielt den Ikterus für einen katarrhalischen. Der Ikterus bestand seither sicherlich, aber er war oft durch lange Perioden so minimal, daß die Eltern ihn vergessen haben. Nur in den Skleren, glauben sie sich zu erinnern, war die Farbe immer gleich gelb. Ab und zu gab es Perioden, da der Ikterus deutlich hervortrat, und zwar regelmäßig im Anschluß an Schmerzanfälle im Leibe. Diese Schmerzanfälle, welche zuweilen im Anschlusse an andere Krankheiten, z. B. Verkühlungen, eintreten, waren mehr oder minder starke Spannungen und Fülle im Abdomen bis zu richtigen Schmerzen kolikartiger Natur. Die Schmerzen waren oft in der rechten Seite lokalisiert und zeitweise, wenn sie stark waren, von Erbrechen begleitet. Vor ca. 1½ Jahren hatte sie einen starken Schmerzanfall in der rechten Seite, Erbrechen gallig gefärbter Flüssigkeit mit nachfolgendem Ikterus (Gallensteinanfall?). Der Urin war immer dunkel, wenn der Ikterus hervortrat, sonst fast von normaler Farbe. Die Faeces sollen normal gefärbt gewesen sein. Außerdem hat sie ausgesprochene Neigung zu Diarrhoe derart, daß sie durch einige Tage hindurch dünne Stuhlgänge hatte und mit 8–9 Jahren hatte sie ständig flüssigen Stuhlgang, vier- bis fünfmal täglich. Gegenwärtig ist der Stuhlgang regelmäßig. Anämische Zustände waren nicht vorhanden. Sie ist lebhaft und aufgeweckt. Sie war nur leicht müde, wenn sie gelb war.

Am 5. November 1916 untersuchte ich sie.

Status: Wohl genährt, kräftig entwickelt, keine sichtbare Anämie der Haut und Schleimhäute. Ikterus absolut nicht sichtbar an der Haut, in den Skleren ist Ikterus zweifelhaft. Milz wird bei tiefer Inspiration 1—2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens gefühlt. Bei gewöhnlicher Respiration wird sie nicht gefühlt. Sonst in den Organen nichts Besonderes.

Blutbefund: Hämoglobin 81 %, rote Blutkörperchen 3,450,000, Index 1,22, weiße Blutkörperchen 7,900. Im Trockenpräparat an den roten Blutkörperchen nichts zu bemerken. Ein einziger punktierter Normoblast im Präparat.

Verhältniszahl der weißen Blutkörperchen: Polynukleare Neutrophile 69 %, Lymphozyten 16 %, Eosinophile 6 %, Monozyten 7 %, Myelozyten 2 %. Die Größe der Blutkörperchen durchgehends gleichmäßig. Mitteldurchmesser 7,8  $\mu$ , größter Durchmesser 8,4  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,8  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,60 %, halbe Hämolyse 0,46 %, totale 0,36 % NaCl-Lösung. Plasma deutlich ikterisch, ++ Gallenfarbstoff (Urobilinr. nicht vorgenommen). Urin hell, ohne Satz, ÷ Gallenfarbstoff, + Urobilin (sehr schwache Reaktion). Faeces nicht untersucht.

#### Beobachtung 27.

Erwin H., sechs Jahre alt, Kutscherssohn, Kopenhagen.

Familie: Patient scheint der einzige in der Familie zu sein, der erkrankt ist. Die Eltern haben nie irgendwelche Symptome dargeboten. Ich habe sie beide klinisch und hämatologisch untersucht, ohne Symptome in dieser Richtung zu finden. Patient hat drei Geschwister. Sie sind alle von mir untersucht (auch hämatologisch) und sind gesund. Zwei Geschwister, Zwillinge, sind im zarten Alter an Lungenentzündung gestorben. Mutter hat nie abortiert. Auch in der ferneren Familie keine ähnlichen Krankheiten.

Anamnese: Patient ist das jüngste Kind. Ikterus neonatorum hat die Mutter nicht beobachtet. Keine interkurrenten Krankheiten. Er soll immer etwas blaß gewesen sein, blässer als die anderen Kinder, wurde aber deshalb nie behandelt. Mit zwei Jahren bemerkte man zufällig Ikterus, und er war einige Zeit hindurch deutlich gelb an Haut und Skleren. Seitdem hat seine Farbe immer gelblich geschillert. Nie Schmerzen, aber er war immer mehr müde und war ein ruhiges Kind. Subjektive anämische Symptome wie Herzklopfen und ähnliches waren nie vorhanden. Über Aussehen des Urins und Stuhlganges weiß sie nichts Bestimmtes.

Dezember 1916 wurde er schlechter, war müde, sehr blaß, klagte jedoch über nichts Besonderes. Wurde im Frederiksberg-Hospital, Abteilung B, aufgenommen, lag daselbst vom 18. Dezember 1916 bis 14. Februar 1917 mit der Diagnose Anaemia gravis, tumor lienis, wonach er infolge einer scarlatina nosocomialis in die Scarlatinaabteilung transferiert wurde. Aus den Abteilungsjournalen geht hervor: Gleich bei der Aufnahme stark anämisch (Sahli 25 %), kein sichtbarer Ikterus. Milz bis zur Nabelhorizontale tastbar. Während des Spitalaufenthaltes stieg der Hämoglobingehalt bis 55 % bei der Entlassung.

Am 8. Februar 1917, einen Tag nach seiner Entlassung, hatte ich Gelegenheit, ihn zu untersuchen.

Status: Er war bleich, aber sicher nicht ikterisch weder in der Haut noch in den Skleren. Wohl entwickelt, in gutem Ernährungszustand. Abdomen etwas vorgewölbt. Leber in der Papillarlinie ein Querfinger unter dem R. B. fühlbar. Milz wird in der Nabelhorizontale gefühlt und reicht mit ihrem vordersten Rande bis ca. 6 cm von der Mittellinie. Im vordersten Rande eine deutliche Einkerbung. Verschiebbar mit der Atmung. Oberfläche glatt, nicht empfindlich. Die Länge der Milz wird entsprechend der Dämpfung mit ca. 12 cm angenommen. Sonst an den Organen nichts Abnormes.

Blutbefund: Hämoglobin 61 %, rote Blutkörperchen 3,110,000, weiße Blutkörperchen 11,200. Im Trockenpräparat leichte Anisozytose und Polychromasie. Die roten Blutkörperchen sonst gut geformt und gefärbt. Ein Normoblast in mehreren Präparaten.

Weißer Blutkörperchen zerfallen in: Polynukleare Neutrophile 65 %, Eosinophile 1 %, Monozyten 6 %, Mastzellen 1 %. Der Rest, 27 %, wird hauptsächlich aus großen Lymphozyten gebildet, einige sind unbestimmbar, einige möglicherweise Myelozyten. Vitalfärbung ergibt in 20–30 % der roten Blutkörperchen vitalfarbige Substanzen.

Mikrometrie: Die Größe recht ungleichmäßig, Mitteldurchmesser 7,0  $\mu$ , größter Durchmesser 7,9  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,0  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,64 %, halbe Hämolyse 0,46 %, totale Hämolyse 0,40 % NaCl-Lösung. Plasma deutlich ikterisch, Verdünnungszahl 10, + Gallenfarbstoff reakt., Urin hell, + Urobilin, + Gallenfarbstoff.

Untersuchung 4. Mai 1917: Stets sehr blaß, etwas gelblicher Teint (sonnenverbrannt), kein sicher sichtbarer Ikterus. Milz zur Nabelhorizontale reichend, Hämoglobin 60 %.

## B. Operierte isolierte Fälle.

### Beobachtung 28.

Katrine C., 21 Jahre, unverheiratet, Dienstmädchen, Arbeiters-tochter, Nörre Sundby.

Familie: Der Patient scheint die einzige in der Familie zu sein, die an der Krankheit leidet. Mutter starb an Wassersucht, soll nie Symptome des hämolytischen Ikterus gehabt haben, Vater ist gesund. Neun vermutlich gesunde Geschwister, eines starb in zartem Alter. Den Vater und drei Geschwister habe ich klinisch und hämatologisch untersucht, keine Symptome der Krankheit gefunden. Ein Teil ihrer Geschwister hat Kinder, die gesund sein sollen. Ich habe mich bei einer Anzahl Ärzte erkundigt, welche verschiedene Mitglieder der Familie behandelt haben und habe dies bekräftigt gefunden.

Anamnese: Der Patient ist der jüngste in der Kinderschar. Ihre Krankheit wurde erst mit 13 Jahren erkannt, da sie durch einige Tage Schmerzen in der linken Seite der Milzgegend hatte, begleitet mit leichtem Erbrechen. Der Arzt konstatierte Ikterus und eine Milzgeschwulst. Vorher fühlte sie sich gesund. Weder die Eltern noch sonst wer haben vorher einen Ikterus bemerkt, sie war auch nie besonders bleich, hatte nie Schmerzen, war nicht müde und konnte mit anderen Kindern spielen. Sie hat keine Kinderkrankheiten gehabt, auch keine sonstigen interkurrenten Krankheiten. Sie lag durch zwei Monate während ihres ersten Anfalles zu Bette, meint, daß sie fieberhaft war, die Angaben sind jedoch ziemlich vage. Ein Jahr danach gibt sie an, „gastrisches Fieber“ gehabt zu haben und lag 1½ Monate. Sie hatte Fieber, Müdigkeit, Schmerzen im Epigastrium, mehr konnte man nicht erfahren. Von Ikterus oder Milzgeschwulst weiß weder die Patientin noch ihre Eltern etwas sicheres. Seit ihrem 14. Lebensjahre dienend, konnte sie ebenso wie die anderen ihre Arbeit leicht verrichten. Sie glaubt, sie wäre in dieser Zeit stets in den Augen etwas gelb gewesen, schwankend in der Deutlichkeit. Über Aussehen des Urins und Stuhlganges weiß sie nichts Bestimmtes. Sie hatte auch keine Schmerzen in dieser Zeit. Sie war nicht blaß, hatte auch keine anämischen Symptome. Menses stellten sich mit 17 Jahren ein, waren immer normal. Mit 18 Jahren (Dezember 1913) bekam sie einen Anfall ungefähr gleich dem ersten, sie hatte Schmerzen im Epigastrium, auf die Rippenbogen nicht lokalisiert, auch nicht ausstrahlend. Einmal Erbrechen. Nach einigen Tagen wurde sie leicht ikterisch, und dies nahm im Anschlusse an einige starke Schmerzanfälle zu. Sie bemerkte, daß in diesen Tagen ein „Knoten“ unter dem linken R.B. hervortrat (Milztumor?). Der Arzt sandte sie in das Aalborg Kommunekrankenhaus, wo sie vom 12. Dezember 1913 bis 23. April 1914 lag. Bei der Aufnahme fand man: Recht starker Ikterus, keine besondere Anämie, Milz zur Nabeltransversale und mit ihrer Spitze zur Mittellinie reichend. Keine Empfindlichkeit. Leber erscheint nicht vergrößert. Sonst bei Organuntersuchung nichts Abnormes. Nicht febril. Urin dunkel, rötlich, mit rotem Satze. Faeces normal



gefärbt. Wassermann +. Ewalds Probekost nach einer Stunde 25–30 cm<sup>3</sup> Kongo, 41 Fenolflatin 62, Hämoglobin 70 %. Der Ikterus lichtete sich rasch einigermaßen, doch war sie in den Skleren stets leicht gelblich. Die Milz wurde mit Röntgenbestrahlung behandelt, ohne daß ihre Größe beeinflußt wurde, auch sonst war kein Erfolg der Behandlung zu vermerken.

Am 17. April 1917 untersuchte ich sie zum ersten Male, fand ihren körperlichen Zustand gleich dem der Aufnahme. Sie war nicht sichtlich anämisch, eher rotwangig, aber in den Skleren leicht gelb. Die Milz reichte einen Finger breit unter die Nabelhorizontale bis zur Mittellinie.

Blutbefund: Hämoglobin 74 %, rote Blutkörperchen 3 730 000, Index 1, weiße Blutkörperchen 8,200, deutliche Anisozytose und ganz leichte Polychromie, ein einziger Normoblast.

Weiße Blutkörperchen: Polynukleare Neutrophile 78 %, Eosinophile 2 %, Lymphozyten 19 %, Monozyten 1 %, Vitalfärbung nicht gemacht.

Mikrometrie: Mitteldurchmesser 7,4  $\mu$ , größter Durchmesser 9,2  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,5  $\mu$ .

Die osmotische Resistenzprobe zeigte beginnende Hämolyse 0,70 % NaCl-Lösung, welche Zahl etwas zu hoch sein dürfte, da das Blut durch Aufbewahrung und Transport einigermaßen sich verändert haben dürfte.

Plasma deutlich ikterisch, + Gallenfarbstoff, Urin dunkel, rotgelb, + Gallenfarbstoff, ++ Urobilin. Faeces kräftig gefärbt, eher dunkler als normal.

Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus war das Befinden einigermaßen. Sie war immer blaß, konnte jedoch ihre Arbeit in einer Nähstube verrichten; litt zeitweise an Kopfschmerzen, sonst keine Beschwerden. Ihr Ikterus war minimal, in der Regel fast unsichtbar, zu Zeiten konnte er jedoch mehr hervortreten. Da sie inzwischen wieder müde und schwach wurde, entschloß sie sich, behufs Operation das Krankenhaus aufzusuchen.

November 1914 lag sie vom 28. Oktober bis 23. Februar 1915 im Aalborg Kommunehospital. Die Untersuchung ergab sonst das gleiche Resultat wie während des letzten Spitalaufenthaltes. Sie war leicht ikterisch, der Urin dunkel, rotgelb, + Gallenfarbstoff, Faeces normal gefärbt.

Blutbefund: Hämoglobin 70 %, rote Blutkörperchen 3 300 000, Milz reichte zur Nabelhorizontale. Sie lag zwei Monate zu Bette, ohne daß sich der Zustand geändert hätte.

8. Januar 1915 Splenektomie (Dr. Erik Christensen). Mayos U-Schnitt am proc. ensiformis beginnend in der Mittellinie bis zum Nabel, dann nach links durch den musculus rectus, schichtenweise Durchtrennung der Muskeln in der Richtung der Fasern nach oben zum Rippenbogen; hierdurch gewinnt man viel Raum. Die große Milz reicht zur Nabelhorizontale und medial zur Mittellinie. Eine Reihe recht schwerer Verwachsungen aus Peritoneum parietale werden ligiert und durchgeschnitten. Hierauf wird das ligament phrenico-lienale ligiert, eine durch die große Tiefe ziemlich schwierige Arbeit. Man unterbindet hernach das ligament gastro-lienale und arteria brevis und sieht die sehr dicke arteria und vena lienalis; nachdem hier eine mit einem Drainrohr armierte Klemmzange angelegt wurde, wird der Milzstiel dreifach unterbunden. Keine Blutung. Die Gallenwege werden palpiert, kein Stein. Die Oberfläche der Leber normal. Bauchwandnaht.

Die entfernte Milz wog 1100 g, nachdem 300 g Blut aus ihr abgelassen sind, 22 cm lang, 6 cm dick. Oberfläche bläulich-rot, spiegelnd, glatt, hier und da mit Resten von Verwachsungen bedeckt. Kapsel erscheint nicht verdickt, auf dem Durchschnitt ist das Gewebe dunkelrot und fließt von der Schnittfläche reichlich Blut ab. Trabekeln wenig vortretend. Mikroskopisch findet man die Hypertrophie wesentlich auf Blutüberfüllung der Pulpa beruhend. Die Trabekeln und Follikeln relativ zurücktretend, nichts Besonderes an ihnen zu bemerken. In der Pulpa sind besonders die Räume zwischen den Sinus strotzend von Blut, während die Sinus relativ blutleer sind mit dichtgestellten Endothelzellen. Keine Vermehrung der Bindegewebe. Nur sehr spärliche Makrophage und diese enthalten nur vereinzelte Erythrozyten. Pigmentmenge kaum größer als normal.

Postoperativer Verlauf: Die Patientin vertrug die Operation sehr gut. Ohne nachweisbare Ursache die ersten drei Tage nach der Operation Temperaturerhöhung, höchst 38,8, zugleich war der Puls beschleunigt (bis 104). Flatus den zweiten Tag nach der Operation. Stuhlgang dritten Tag, vierten Tag vorübergehende mit Magenspülung behandelte Magenatonie. Nähte am zehnten Tag entfernt. Am 15. Tage verließ sie das Bett. Der Ikterus war zehn Tage nach der Operation nicht mehr zu sehen und hat sich auch seither nicht gezeigt. Bei der Entlassung, 1½ Monate nach der Operation, hatte sie 90% Hämoglobin. Sie nahm eine Stelle als Dienstmädchen an und ihre früheren Symptome, speziell die Müdigkeit, waren verschwunden. Am 14. Mai 1916, ca. 1½ Jahre nach der Operation, untersuchte ich sie wieder, sie hatte ein frischeres, lebhafteres Aussehen als früher und war nicht im geringsten ikterisch.

Blutbefund: Hämoglobin 90 %, rote Blutkörperchen 4 930 000, Index 1,0, weiße Blutkörperchen 22 800. Die roten Blutkörperchen ganz gleichmäßig, ohne Polychromasie. Keine Normoblasten. Keine Jollykörperchen.

Verhältniszahlen der weißen Blutkörperchen: Polynukleare Neutrophile 68 %, Eosinophile 1 %, Lymphozyten 15 %, Monozyten 16 %. Keine vital-farbig Substanzen. Mitteldurchmesser 7,12  $\mu$ , größter Durchmesser 8,9  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,1  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,56 % NaCl-Lösung, halbe Hämolyse 0,50 %, totale Hämolyse 0,74 %. Plasma schwach gelb, undeutlicher Gallenfarbstoff. Urin sauer, klar, hell, ohne Satz,  $\div$  Gallenfarbstoff,  $++$  Urobilin.

12. Juli 1917. 2½ Jahre nach der Operation versah sie mit Leichtigkeit einen schweren Dienstplatz und befand sich nach jeder Richtung vortrefflich. Objektiv keine Spur von Ikterus, Aussehen frisch, rotwangig.

Blutbefund: Hämoglobin 103 %, rote Blutkörperchen 5 910 000, Index 0,87, weiße Blutkörperchen 12 050. Die roten Blutkörperchen gleichförmig und gut geformt. Keine Normoblasten. Weiße Blutkörperchen: Polynukleare Neutrophile 64 %, Lymphozyten 22 %, Eosinophile 4 %, Monozyten 4 %, Myelozyten 6 %. Mitteldurchmesser 7,4  $\mu$ , größter Durchmesser 8,3  $\mu$ , kleinster Durchmesser 5,7  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,56 %, halbe Hämolyse 0,48 %, totale 0,30 % NaCl-Lösung. Plasma weiß, opalisierend, nicht ikterisch verfärbt. Urin klar, hell, ohne Satz,  $\div$  Urobilin,  $\div$  Gallenfarbstoff.

#### Beobachtung 29.

Jenny J., 27 Jahre, unverheiratet, Dienstmädchen.

Familie: In der Familie dürften ähnliche Fälle nicht vorgekommen sein. Die Mutter der Patientin ist tot, Vater lebt in zweiter Ehe. Elf Kinder aus erster und vier Kinder aus zweiter Ehe, keines derselben leidet an hämolytischem Ikterus. (Vater und die Kinder aus zweiter Ehe wurden vom Arzte nach dieser Richtung mit negativem Erfolge untersucht.) Auch in absteigender Familie und den Seitenlinien befindet sich nach den Angaben der Patientin oder deren Angehörigen kein Fall von hämolytischem Ikterus.

Anamnese: Patientin glaubt, daß sie ihre Krankheit von Geburt an habe. Sie weiß, daß man von ihr immer sagte, daß sie ihre Farbe „von klein auf“ habe, während des Wachstums, in der Schule hat man, so erinnert sie sich deutlich, darüber Bemerkungen gemacht. Diese gelbliche Farbe bildete nur einen gelblichen Stich in der Haut und in den Skleren. Nur einmal, mit 17 Jahren, hatte sie durch zwei Monate einen starken Ikterus, sie war „zitronengelb“, aber sie erinnert sich nicht mehr an die näheren Umstände. Sie erinnert sich, damals starkes Hautjucken gehabt zu haben, das sie sonst nie gehabt hat. Der Zustand verlor sich allmählich und wurde bald derart, wie er immer war, ein leichter, an Intensität schwankender Ikterus. Erst in den letzten Jahren beachtete sie Urin und Stuhlgang.

Urin war immer etwas dunkel, rotgelb.

### Stuhlgang von normaler Farbe.

Gleichzeitig damit, daß sie gelb wurde, glaubt sie, auch immer blaß gewesen zu sein, doch nur in geringem Grade. Sie weiß, daß ihr der Arzt im Konfirmationsalter sagte, sie hätte die Bleichsucht; subjektiv empfand sie jahrelang Neigung zu Herzklopfen und Kurzatmigkeit bei anstrengenden Arbeiten. Bezüglich der Milzgeschwulst kann sie selbst keine Angaben machen, sie litt subjektiv an Müdigkeit und zum Teile an Schmerzen. Diese hatte sie, so lange sie zurückdenken kann; sie waren links in der Milzgegend lokalisiert, strahlten nicht aus. Sie werden als ziehend und spannend empfunden, treten in Anfällen von kürzerer oder längerer Dauer, fünf Minuten bis zu einer Stunde, auf. Die Intensität derselben ist verschieden; oft mußte sie sich legen, einmal wurde sie ohnmächtig. Sie hatte nie bemerkt, daß ihr Ikterus nach einem solchen Anfall zunahm. Die Schmerzen waren nie in der rechten Seite lokalisiert. Ihre Häufigkeit war verschieden, zuweilen mehrere Male die Woche, dann wieder ein Zwischenraum von einigen Monaten. Sie hat nie bemerkt, ob diese Anfälle besonders nach Gemütsregungen oder schwerer Arbeit aufgetreten sind, sie glaubt dagegen, den Einfluß dieser beiden Faktoren derart zu spüren, daß sie hernach müder und gelber werde. Es ist noch zu bemerken, daß sie zu Obstipation neige, in letzter Zeit abwechselnd mit leichter Diarrhöe, außerdem hatte sie nach groben und fetten Speisen dyspeptische Symptome, zweimal hatte sie Zufälle, die sie „gastrisches Fieber“ nennt, zum ersten Male mit fünf Jahren, als sie zu Hause lag, zum zweiten Male — 14 Jahre alt — lag sie in Maribo Krankenhaus. Sie soll beide Male hohes Fieber, Diarrhöe und starken Ikterus gehabt haben, nähere Angaben sind nicht zu bekommen.

Die Diagnose hämolytischer Ikterus wurde im Jahre 1915 auf der medizinischen Poliklinik des Reichshospitals gestellt (Prof. Bie), wohin sie sich auf Grund ihrer Müdigkeit wendete. Man fand damals leichten Ikterus der Haut und Skleren. Leicht anämisches Aussehen. Systolische, blasende Geräusche am stärksten über der Pulmonalis. Milz reicht mit ihrer Spitze 7 cm über den R. B. und ihre Länge wurde mit 20 cm angenommen. Leber 3 cm unter dem R. B., Hämoglobin 75 %, rote Blutkörperchen 3–4 Millionen.

Die osmotische Resistenz der roten Blutkörperchen war wesentlich herabgesetzt. Urin war dunkel, enthielt Urobilin. Faeces normal gefärbt. Bekam Arsenik in hohen Dosen, ohne besondere Wirkung.

Am 23. Juni 1916 untersuchte ich sie. Sie war leicht ikterisch und anämisch, systolische Blasen über dem Präkordium. Leber nicht palpabel, Dämpfung nicht vergrößert. Milz reicht 4–5 Querfinger unter den R. B. Abgesehen von leichten Psoriasis an den Organen nichts Besonderes.

Blutbefund: Hämoglobin 73 %, rote Blutkörperchen 3 620 000, Index 1, weiße Blutkörperchen 9,600. Im Trockenpräparat die roten Blutkörperchen gut geformt, viele auffallend klein und stark gefärbt. Ein Teil hiervon heller, ein Teil schwach polychrom.

Weißer Blutkörperchen: Polynukleare Neutrophile 75,5 %, Eosinophile 2 %, Monozyten 2 %, Myelozyten 0,5 %. Lymphozyten 20 %, hiervon der größere Teil große Lymphozyten. Ein Teil der roten Blutkörperchen enthält vitalfarbige Substanzen. Größe leicht ungleichmäßig. Mitteldurchmesser 7,3  $\mu$ . größter Durchmesser 9,2  $\mu$ , kleinster Durchmesser 4,8  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,76 %, halbe Hämolyse 0,56 %, ganze Hämolyse 0,32 % NaCl-Lösung. Plasma recht stark ikterisch, ++ Gallenfarbstoff, Urin ganz klar, ohne Satz, ++ Urobilin, +- Gallenfarbstoff.

Am 10. Juni 1917 untersuchte ich sie wieder, sie befand sich in einer recht guten Periode. Die Milz wurde nicht deutlich gefühlt, Dämpfung erreichte den R. B.

Blutbefund: Hämoglobin 85 %, rote Blutkörperchen 4,150,000, Index 1,02, weiße Blutkörperchen 16,600. Das Trockenpräparat zeigte dasselbe Verhalten wie das letzte Mal, doch geringere Polychromasie.

Die weißen Blutkörperchen bestanden aus: Polynukleare neutrophile 89 %, Eosinophile 2 %, Monozyten 3 %, Lymphozyten 6 %. 1–2 % der roten Blut-



körperchen war vitalfarbig. Mitteldurchmesser  $7,2 \mu$ ; größter Durchmesser  $9,0 \mu$ , kleinster Durchmesser  $5,2 \mu$ . (Diese Ziffern sind etwas unsicher, da die ausgesprochene Neigung zur „Haufenbildung“ die Zählung erschwerte.)

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse  $0,76 \%$ , halbe Hämolyse  $0,56-0,60 \%$ , totale Hämolyse  $0,34 \%$ . Plasma stark ikterisch, Verdünnungszahl 25, ++ Bilirubin. Urin in der Regel rotgelb, reichlicher Uratniederschlag, zuweilen harnsaure Kristalle; stets +++ Urobilin, ÷ Bilirubin. Faeces stets dunkel gefärbt.

Am 7. September 1917 wurde die Splenektomie vorgenommen (Professor Schaldemose). Querschnitt längs des linken Rippenbogens. Milz ist sehr dunkel, blaurot. An dem vordersten Rande starke Einkerbungen. Nur am äußersten Rande eine Verwachsung an das perit. parietale, das gelöst wird, wonach die Milz vorgezogen wird. Der Stiel wird in vier Etagen abgebunden, wobei man sich dicht am Pankreas und Magen befindet und den Verletzungen dieser Organe sorgsam ausweicht. Keine Blutung im Lager der Geschwulst. Die Gallenwege werden abgetastet, die Gallenblase ist sehr groß, ausgedehnt, fast hypertrophisch, im cysticus fühlt man einen Gallenstein von der Größe einer Nuß. Bauchnaht in fünf Etagen. Sterile Gaze — Watte — Pflasterverband.

Die entfernte Milz ist 6—7 mal so groß als eine normale. Farbe an der Oberfläche bläulichrot, Kapsel glatt, spiegelnd, nicht verdickt. Zwei große Einkerbungen im vordersten Rande. Aus den Hilusgefäßen fließt, nach der Entfernung der Klemmen, reichlich Blut. Die Schnittfläche trieft von Blut, ist tief rot, Konsistenz fast normal. Trabekeln und Follikeln kann man makroskopisch kaum unterscheiden. Die Mikroskopie zeigt, daß die Vergrößerung des Organes hauptsächlich auf kolossaler Blutüberfüllung der Pulpa beruht, indem namentlich das zwischen den Sinus liegende Pulpagewebe strotzend mit roten Blutkörperchen gefüllt ist. Die Sinus sind dagegen blutleer mit dicht stehenden Sinusendothelzellen. Die Kerne liegen hier noch so dicht aneinander, daß die Sinus wie Drüsenlumina aussehen. Das Bindegewebe in der Pulpa ist absolut nicht vermehrt, eher in der Menge zurückgedrängt. Trabekeln und Follikeln sind relativ spärlich. Die Follikeln sind durchgehend klein, aber sonst normal. Pigmentmenge minimal. Die kernhaltigen Zellen der Pulpa bestehen wesentlich aus Pulpazellen. Spärliche Lymphozyten. Von polynuklearen Zellen sieht man nicht mehr als der Blutmenge entsprechen. Keine globulipheren Zellen.

Postoperativer Verlauf: Der Patient vertrug die Operation gut, hatte die ersten 4—5 Tage ohne nachweisbare Ursache leichte Temperatursteigerung bis  $38,5$ ; gleichzeitig war der Puls leicht beschleunigt, höchst 116. Der Urin enthielt die ersten Tage nach der Operation Eiweiß, war durch einige Tage auffallend stark konzentriert, dunkelbraun mit starkem Urat und Harnsäureausfall. Er enthält keine Gallenfarbstoffe. Die Urobilinreaktion war nur schwach. Die Nähte wurden am 12. Tage entfernt. Zwei Wochen nach der Operation bekam Patient Schmerzen in der rechten Seite mit Erbrechen, gleichzeitig Empfindlichkeit unter dem rechten Rippenbogen, wo man eine leichte Schwellung fühlte. Die Symptome schienen von der Gallenblase herzurühren, verloren sich allmählich, und Patient verließ einen Monat nach der Operation das Bett. Der Ikterus der Patientin verlor sich allmählich unmittelbar nach der Operation, 4—5 Tage später war er überhaupt nicht sichtbar. Gleichzeitig wurde der Urin hell und klar, die Faeces normal gefärbt,  $1\frac{1}{2}$  Monate nach der Operation sah ich sie wieder, sie war rotwangig, lebhaft, absolut nicht ikterisch.

Blutbefund: Hämoglobin  $90 \%$ , rote Blutkörperchen  $6,100,000$ , Index  $0,74$ , weiße Blutkörperchen  $9,500$ . Im Trockenpräparat die roten Blutkörperchen gleichmäßig groß, viele enthalten Jollykörperchen.

Vitalfarbige Substanzen enthalten  $1 \%$  der roten Blutkörperchen. Größter Durchmesser  $9,0 \mu$ , Mitteldurchmesser  $7,4 \mu$ , kleinster Durchmesser  $6,2 \mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse  $0,64 \%$ , halbe Hämolyse  $0,52-0,54 \%$ , totale Hämolyse  $0,32 \%$  NaCl-Lösung. Plasma nicht ikterisch, schwach weißlich opalisierend. Urin hell, klar, ohne Satz, ÷ Urobilin, ÷ Gallenfarbstoff. Die Patientin reiste zur Erholung aufs Land, von wo sie in vollem Wohlbefinden zurückkehrte.

Am 21. Dezember 1917,  $3\frac{1}{2}$  Monate nach der Operation, nicht ikterisch, nicht anämisch. Hämoglobin 90 %, beginnende Hämolyse 0,60 %, halbe Hämolyse 0,50 %, totale Hämolyse 0,32 % NaCl-Lösung. Plasma nicht ikterisch.

Mai 1918 nicht anämisch oder ikterisch, vollkommenes Wohlbefinden.

### Beobachtung 30.

Lauritz G., 12 Jahre alt, Häuslerssohn, Mors.

Familienverhältnisse: Der Patient scheint in der Familie der einzige zu sein, der erkrankt ist. Der Arzt der Familie, der eine Reihe der Familienmitglieder kennt, glaubt nicht, daß sich bei ihnen — sicher nicht bei den Eltern und Geschwistern — Symptome hämolytischen Ikterus vorfinden. Ich selbst habe sonstige Glieder der Familie nicht untersucht.

Anamnese: Patient ist der älteste Sohn von sechs Geschwistern. Nach der Aussage der Mutter hatte er keinen Ikterus neonatorum. Abgesehen von einigen allgemeinen Kinderkrankheiten wurde der Knabe bis zu seinem siebensten Lebensjahre für gesund gehalten. Doch wurde er zu Hause nicht so genau beobachtet. Mit sechs Jahren wurde zuerst der Arzt befragt, augenscheinlich wegen des zu erwähnenden Anfalles. Der Arzt berichtet, es handelte sich um Schmerzen im Abdomen, Milz- und Leberschwellung, Anämie und Ikterus. Seitdem konnte man ständig einen in seiner Intensität schwankenden, doch ständigen, in der Regel schwachen Ikterus beobachten. Der Urin war immer dunkel, rotgelb, mit rötlichem Bodensatz. Der Stuhlgang nie lehmfarbig, aber gelbbraun, nie Hautjucken. Nie kleine Blutungen irgendwelcher Art. Bleich war er nie, hatte nur ab und zu subjektiv anämische Symptome, und der Arzt hörte blasende Geräusche über dem Herzen. In den letzten fünf bis sechs Jahren hatte er häufig Beschwerden, die er „seine Anfälle“ nennt und folgendermaßen beschreibt: Er fühlt sich 1—2 Tage matt und müde, bekommt Kopfschmerzen und Schmerzen im Epigastrium ohne besondere Lokalisation, weder rechts noch links, hat oft gleichzeitig Erbrechen, im Laufe eines oder mehrerer Tage schwinden die Beschwerden wieder und hinterlassen nur eine leichte Müdigkeit. Während der Anfälle ist er stärker ikterisch als sonst, der Urin ist dunkel, der Stuhl jedoch nicht hell. Nach dem Anfall schwindet allmählich die Gelbsucht. Die Häufigkeit solcher Anfälle ist sehr wechselnd, zeitweise verlaufen Monate, zuweilen aber nur eine Woche dazwischen, häufiger sind sie im Winter. Die Dauer ist ebenfalls verschieden, von Stunden bis zu Tagen, und auch die Stärke der Anfälle ist ungleich. Sie kommen und gehen von selbst ohne besondere Veranlassung, werden auch von Gemütsregungen nicht hervorgerufen. Zwischen den einzelnen Anfällen hat er keine Schmerzen, seine Hauptbeschwerden sind Müdigkeit. Sein Arzt, der ihn wiederholt gesehen hat, teilt mit, „daß die Diagnose gewechselt hat, Anämie, Mb. cordis mit Stauungsleber und -milz, Angiocholitis, wenn nicht ein ernstlicheres Leberleiden mir vorschwebte.“ Abgesehen von den Symptomen, die mit seinem hämolytischen Ikterus in Verbindung gesetzt werden, war er gesund.

Mit 12 Jahren wurde er zur Beobachtung auf die medizinische Abteilung B des Reichshospitals (Prof. Faber) gebracht, lag da vom 24. April 1917 bis 16. Juni 1917 und vom 17. Juli 1917 bis 30. Juli 1917, nachdem er in der Zwischenzeit auf die chirurgische Abteilung D transferiert wurde, wo er operiert worden ist.

Untersuchung April 1917. Bei der Aufnahme in das Krankenhaus fand man: Leichter Ikterus, Haut mit einem sicheren Stich ins gelbliche, Skleren deutlich ikterisch, Aussehen nicht anämisch. Auskult. nichts Besonderes. Abdomen von normalem Aussehen, Leber scheint nicht vergrößert, Milz wird mit ihrem untersten Rande 4 cm unter dem R. B. gefühlt, reicht mit dem vordersten Rande 8 cm von der Mittellinie. Der Rand verschiebt sich beim Atmen. Oberfläche glatt, nicht empfindlich, die Länge beträgt ca. 12 cm, Breite ca. 10 cm. Sonst bei der Organuntersuchung nichts Besonderes.

Blutbefund: 26. April 1917: Hämoglobin 66 %, rote Blutkörperchen 3,950,000, Index 0,84, weiße Blutkörperchen 12,200. Im

Trockenpräparat die roten Blutkörperchen in der Größe ziemlich gleich, sonst nichts zu bemerken.

Weißer Blutkörperchen zerfallen: Polynukleare Neutrophile 44 %, Eosinophile 1 %, Basophile 1 %, Monozyten 3 %, darunter ein typischer Myeloblast, Lymphozyten 44 %, Monozyten 7 %. Zirka 1 % der roten Blutkörperchen enthält vitalfarbige Substanzen.

Mikrometrie: Mitteldurchmesser 7,64  $\mu$ , größter Durchmesser 8,5  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,2  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,52 %, halbe Hämolyse 0,44 %, totale Hämolyse 0,36 % NaCl-Lösung. Plasma recht stark ikterisch, Verdünnungszahl 29, ++ Gallenfarbstoff reakt., + Urobilin (Spur).

Der Urin wurde eine Woche hindurch untersucht. Stets sauer, dunkel, von gelbbrauner Farbe mit reichlich Sed. lateritium. Beim Stehen fallen wiederholt Harnsäurekristalle aus, ++ Urobilin, ÷ Gallenfarbstoff.

Faeces waren stark gelbbraun, etwas rötlich, dunkler gefärbt als normale Faeces.

Während des Aufenthaltes im Krankenhause wurde er nicht medikamentös behandelt. Icterus schwankte leicht auf und ab. Milz hielt sich in Größe unverändert. Er hatte zweimal leichtere Anfälle, die sich in der oben geschilderten Weise äußerten.

Am 6. Mai steht notiert: Gestern mittag und abends Schmerzen, die augenscheinlich sehr heftig waren,  $\frac{1}{2}$  Stunde dauerten. Lokalisiert im Epigastrium, kein Erbrechen oder Übelkeit. Milz nicht empfindlich, sie scheint am Abend etwas vergrößert zu sein. Icterus sichtlich nicht verstärkt. Nach einem dieser Anfälle wurde das Blut untersucht, das eine Veränderung der Resistenz oder eine Vermehrung des Plasmas an Gallenfarbstoff nicht aufwies. (Verdünnungszahl 27.)

Untersuchung 23. Juni 1917, zwei Tage vor der Operation.

Blutbefund: Hämoglobin 72 %, rote Blutkörperchen 4,190,000, Index 0,86, weiße Blutkörperchen 8,150. 1–2 % der roten Blutkörperchen enthalten vitalfarbige Substanzen.

Mikrometrie: Größe gleichmäßig. Mitteldurchmesser 7,4  $\mu$ , größter Durchmesser 8,5  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,7  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,58 %, halbe Hämolyse 0,42 %, totale Hämolyse 0,34 % NaCl-Lösung. Plasma stark ikterisch verfärbt; Verdünnungszahl 35, ++ Gallenfarbstoff, ÷ Urobilin, Harn +++ Urobilin, ÷ Gallenfarbstoff.

25. Juni in Athernarkose Splenektomie (Prof. Schaldemose). Laparotomie mit Querschnitt unter dem rechten Rippenbogen. Die große Milz wird vorgewölbt, es ist etwas schwierig, namentlich den obersten Pol hervorzubringen wegen einer großen Ausbreitung des Stieles und einiger Verwachsungen nach unten und lateral. Stiel wird in drei Portionen abgebunden, Milz entfernt. Keine Blutung. Vorne an der Ligatur ist etwas Milzgewebe zurückgeblieben. Der Ligaturstumpf wird mit kleiner fortlaufender Naht gedeckt. In der Gallenblase kein Stein. Oberfläche der Leber glatt. Bauchnaht in fünf Etagen.

Die entfernte Milz wiegt 510 g, Länge 15 cm, Breite 10 cm, Dicke 5 cm. Oberfläche bläulichrot, glatt, abgesehen von einer Partie um den untersten Pol, wo sich Reste einiger dünner Adhärenzen befinden. Kapsel nicht verdickt. Aus der Milzvene entströmt nach Entfernung der Pean eine Menge Blut. Schnittfläche normal aussehend, tiefrot und stark blutend. Die Follikeln werden nicht unterschieden, spärliche Trabekeln. Konsistenz fast normal. Mikroskopisch beruht die Vergrößerung des Organes auf einer enormen Hyperämie und teilweiser Hyperplasie der Pulpa. Die Pulpastränge strotzen von roten Blutkörperchen. Die Sinus relativ blutleer. Die Follikeln und Trabekeln sind relativ an Menge zurückgedrängt, sonst normales Aussehen, keine Vermehrung des Bindegewebes, eher ist es geringer als in der normalen Milz. An den Pulpazellen und Sinusendothelzellen nichts Besonderes zu bemerken. Verstreut in der Pulpa einige Lymphozyten. Keine Plasmazellen. Pigmentmenge kaum größer als normal. Keine globulipheren Zellen.



**Postoperativer Verlauf.** Nach der Operation drei Tage Temperaturerhöhung ohne nachweisbaren Grund, den ersten Tag bis 38,8, Puls den ersten Tag 140, fiel aber bald ins Normale, leichte Albuminurie, die in zwei Tagen verschwunden ist. In den ersten Tagen etwas Schmerzen im Abdomen, sonst munter, verließ am 16. Tage nach der Operation das Bett.

Zwei Tage nach der Operation Ikterus geringer, Plasma weniger gelb, Verdünnungszahl 11, + Gallenfarbstoff. Urin konzentriert, + Bodensatz, ÷ Harnsäurekristalle, +++ Urobilin, ÷ Gallenfarbstoff, Faeces dunkelbraun. Hämoglobin 105 %, 1–2 % der roten Blutkörperchen enthalten vitalfarbige Substanzen.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,52 %, halbe Hämolyse 0,46 %, totale Hämolyse 0,36 % NaCl-Lösung.

Untersuchung vier Tage p. o. Nicht sichtbar ikterisch, Plasma ganz schwach gelblich, Verdünnungszahl 4, äußerst schwache Gallenfarbstoffreakt. Urin heller, ÷ Bodensatz, ÷ Harnsäurekristalle, Spur von Urobilin, ÷ Gallenfarbstoff. Hämoglobin 110 %, ca. 1 % der roten Blutkörperchen enthält vitalfarbige Substanzen.

Untersuchung neun Tage p. o. Kein sichtbarer Ikterus. Plasma wie zuletzt, Urin hell ohne Satz, ÷ Urobilin, ÷ Gallenfarbstoff, Faeces eher weniger verfärbt als normal. Hämoglobin 110 %, rote Blutkörperchen 6,050,000, Index 0,91, ca. 1 % der roten Blutkörperchen enthält vitalfarbige Substanzen.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,52 %, halbe Hämolyse 0,46 %, totale Hämolyse 0,38 % NaCl-Lösung.

Untersuchung 15 Tage nach der Operation: Nicht sichtbarer Ikterus, Plasma weißlich gelb, ÷ Gallenfarbstoff, Urin hell, ÷ Bodensatz, ÷ Urobilin, Faeces sehr hell, Hämoglobin 105 %, rote Blutkörperchen 5,210,000, Index 1, weiße Blutkörperchen 11,200. Vitalfarbige rote Blutkörperchen fast 0.

Mikrometrie recht gleichmäßig, Mitteldurchmesser 7,4  $\mu$ , größter Durchmesser 9,0  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,0  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,54 %, halbe Hämolyse 0,46 %, totale Hämolyse 0,36 % NaCl-Lösung.

Untersuchung 31 Tage p. o. Plasma, Urin, Faeces wie zuletzt. Hämoglobin 105 %, rote Blutkörperchen 6,350,000, Index 0,83, weiße Blutkörperchen 10,400. Die roten Blutkörperchen in der Größe gleichmäßig. Spärliche Jollykörperchen.

Verhältniszahl der weißen Blutkörperchen: Polynukleare Neutrophile 41 %, Eosinophile  $\frac{1}{2}$  %, Basophile  $2\frac{1}{2}$  %, Monozyten 6 %, Lymphozyten, zumeist kleine, 50 %. Keine der roten Blutkörperchen enthalten vitalfarbige Substanzen. Mitteldurchmesser 7,5  $\mu$ , größter Durchmesser 8,4  $\mu$ , kleinster Durchmesser 5,7  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,54 %, halbe Hämolyse 0,46 %, totale Hämolyse 0,32 % NaCl-Lösung.

Er befindet sich vollständig wohl. Die Müdigkeit ist verschwunden, keine Schmerzen, Narbe fest.

Schriftliche Mitteilung 23. Dezember 1917. Vollkommenes Wohlbefinden.

#### Beobachtung 31.

Bernhard H., 30 Jahre, unverheiratet, Matrose, Kopenhagen. Familie: Der Patient scheint in seiner Familie der einzige zu sein, der an der Krankheit leidet. Vater lebt, ist klinisch und hämatologisch von mir gesund befunden worden. Mutter starb im Krankenhaus. Aus dem Journale ist zu entnehmen, daß sie an chronischer Nephritis, die in der letzteren Zeit mit hochgradiger Anämie einherging, gestorben sei, und es finden sich keine Anhaltspunkte für die Annahme eines hämolytischen Ikterus, hat auch nach der Ansicht des Mannes vorher keine dahin deutenden Symptome gezeigt. Patient hat sechs Geschwister, von denen einige Kinder haben. Bei keinem von diesen sind Krankheitszufälle, welche dem des Kranken ähneln, vorgekommen. Zum Teil habe

ich sie klinisch und hämatologisch untersucht und nichts Abnormes gefunden. Auch in der entfernten Verwandtschaft ist von solchen Fällen nichts bekannt.

Anamnese: Patient wurde erst in den letzten Jahren sich dessen bewußt, daß ihm etwas fehle. Im Kindesalter wurde nichts bemerkt, aber bei näherer Nachforschung erfährt man doch, daß er vom 13. bis 14. Lebensjahre subjektive, anämische Symptome, Herzklopfen, Kurzatmigkeit bei anstrengender Arbeit hatte. Er weiß auch, daß er schon als Kind bemerkt hatte, daß sein Urin stets dunkler war als der anderer Knaben. Andere Symptome des Ikterus hat er nicht beobachtet, auch von einer Milzgeschwulst weiß er nichts. Hatte nie Schmerzen. Vom 14. Jahre ab segelte er durch eine Reihe von Jahren in den verschiedenen Weltteilen, machte zwar hochfebrile Krankheiten durch mit Diarrhoen, von denen die eine am ehesten ein Typhus gewesen sein dürfte, sonst kann aber nichts Bestimmtes gesagt werden. Während einer dieser Krankheiten — er war damals 20 Jahre alt — glaubt er, daß der Arzt (in Savanna) „etwas“ unter dem linken Rippenbogen gefühlt habe und seiner Umgebung hiervon Mitteilung machte (Milz?). Er weiß nichts von Ikterus. Abgesehen von diesen fieberhaften Krankheiten war er recht gesund und hat, wenn auch mit wenig Anstrengung seine Arbeit als Seemann verrichtet. Er meint, daß es möglich sei, daß er Malaria gehabt hatte, aber mit Sicherheit wurde es nie festgestellt. Im Jahre 1911 nahm er hier eine feste Stelle als Schiffstakler an bei der Kriegswerft. Seither war er wiederholt in den verschiedenen städtischen Krankenhäusern in Behandlung teils auf Grund einiger Gelenksaffektionen, teils wegen seiner Milzkrankheit. Aus der Zusammenfassung der Journale der verschiedenen Krankenhäuser geht hervor, daß seine subjektiven Symptome in Mattigkeit, Müdigkeit und Arbeitsunfähigkeit bestanden. Schmerzen hat er nie gehabt. Von objektiven Symptomen ist hauptsächlich die Milzgeschwulst hervorgetreten, die gleich während des ersten Spitalaufenthaltes bedeutend war. Die Größe schwankte einigermaßen, in der Regel reichte die Spitze zur Nabelhorizontale, Oberfläche war glatt, nicht empfindlich. Er war anämisch mit einem Hämoglobingehalt von 60 und 80 %, und die entsprechende Anzahl der roten Blutkörperchen derart, daß der Index ca. 1 betrug. An den weißen Blutkörperchen war nichts zu bemerken. Urin immer dunkel ohne Gallenfarbstoff; Faeces nie acholisch, eher dunkel gefärbt. Nie Hautjucken. Außerdem bestanden, wie erwähnt, eine Reihe Gelenksbeschwerden (Arthritis urica?). Wiederholte Wassermannproben hatten ein negatives Resultat. Er wurde durch Jahre mit großen Dosen Eisen und Arsen, wiederholt mit Röntgenbestrahlung der Milz ohne besondere Beeinflussung der Leiden behandelt.

Am 21. Juli 1916 hatte ich zum ersten Male Gelegenheit, ihn zu untersuchen. Er war anämisch, aber nur unsicher ikterisch. Milz reichte mit ihrer Spitze 4 cm unter den Rippenbogen und mit ihrem vordersten Rand 4 cm von der Mittellinie. Die Länge wurde mit ca. 22 cm, Breite 14 cm geschätzt. Oberfläche glatt, nicht empfindlich, bei tiefer Atmung verschob sich der Rand 4—5 cm. Leichte Psoriasis der Knie und Ellbogen sowie Zeichen chronischer Arthritis in einigen Zehengelenken, sonst an den Organen nichts Abnormes.

Blutbefund: Hämoglobin 78 %, rote Blutkörperchen 3690 000, Index 1,04, weiße Blutkörperchen 9800. Im Trockenpräparat die roten Blutkörperchen in der Größe etwas ungleich, zum Teil polychrom.

Verhältniszahlen der weißen Blutkörperchen: Polynukleare Neutrophile 51 %, Eosinophile 4 %, Basophile  $\frac{1}{2}$  %, Monozyten  $3\frac{1}{2}$  %, große und kleine Lymphozyten 41 %, Vitalfärbung zeigt: Mitteldurchmesser 7,2  $\mu$ , größter Durchmesser 9,0  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,2  $\mu$ , Größe ungleichartig.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,66 %, halbe Hämolyse 0,50 %, totale Hämolyse 0,42 %. Plasma ikterisch, ++ Gallenfarbstoff, Urin dunkel, rotgelb mit reichlichem Sediment. lateritium, +++ Urobilin, + Gallenfarbstoff.

7. September 1916 aufgenommen behufs Operation in das Reichshospital, Abteilung C (Prof. Rovsing), und lag hier bis 8. November 1916. Zustand

war unverändert. Vor der Operation war der Urin stets stark dunkel, regelmäßig mit reichlichem, rötlichem Bodensatz. Faeces auffallend rotbraun. Wiederholte Probekost nach Ewald zeigten Achylie.

Am 21. September 1916, dem Tag vor der Operation, nahm ich noch einen Blutbefund auf: Hämoglobin 71 %, rote Blutkörperchen 3,950,000, Index 0,90, weiße Blutkörperchen 7,800. Trockenpräparat wie das letztmal. Zahlreiche rote Blutkörperchen zeigen Vitalfärbung. Mitteldurchmesser 7,5  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,5  $\mu$ , größter Durchmesser 9,2  $\mu$ , Ungleiche Größen.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,70 %, halbe Hämolyse 0,48 %, totale Hämolyse 0,42 % NaCl-Lösung. Plasma wie das letztmal. Urin dito.

22. September 1916 Splenektomie (Prof. Rovsing), Äthernarkose, Winkelschnitt, beginnend parallel mit dem linken R. B. und schwenkt hernach längs des Außenrandes des musc. rectus ein. Es blutet stark aus der Bauchwand, Blutstillung mit Pean. Es zeigt sich, daß der Schnitt zur Milz einen guten Zugang gewährt, die sich sofort einstellt, nachdem man Kolon und Magen nach rechts gezogen hat. Es finden sich dünne aber recht zahlreiche und ausgedehnte Verwachsungen zwischen Netz und Hilus der Milz, dagegen ist sie frei von Verwachsungen mit dem Zwerchfell. Die einzige Schwierigkeit zu ihrer Entfernung bietet ihre Größe. Namentlich der oberste Pol ist sehr lang und dick und erstreckt sich sehr weit nach oben. Die Gefäße des Milzstieles sind sehr groß und die Vene ohne Zeichen von Sklerose, so daß man sie äußerst vorsichtig behandelt, indem man mit der Kocherischen Sonde das Bindegewebe von jedem Gefäße löst und die Gefäße einzeln doppelt unterbindet, ehe man sie durchschneidet. Die Arterie ist sehr dickwandig. Nach Entfernung der Milz untersucht man die Gallenblase, und es zeigt sich, daß sie normal groß und leer ist. Die Leber sieht normal aus mit glatter Oberfläche, nicht vergrößert. Keine Nebenmilzen. Keine Blutung. Schluß der Bauchwände in gewohnter Weise.

Die entfernte Milz wiegt 1570 g,  $24 \times 12 \times 8$  cm. Kapsel leicht verdickt, so daß die Oberfläche, die glatt ist und spiegelt, eine graue und blaurote Farbe besitzt. Man sieht kleine, feine Reste der Verwachsungen am Hilus. Eine einzige Partie der Oberfläche ist eingezogen, entartet und gleicht einem alten Infarkt. Werden die Klemmzangen von den Milzgefäßen abgenommen, fließt aus denselben eine große Menge Blut heraus. Konsistenz fast normal. Trabekeln wenig hervortretend. Mikroskopie zeigt, daß die Größe des Organes auf einer enormen Hyperämie und einiger Hyperplasie der Pulpa beruht. Das Retikulum ist überall voll mit roten Blutkörperchen, dagegen sind die Milzsinus relativ leer mit dichtgestellten hervortretenden Epitelzellen. Hier und da sieht man frische, freie Blutungen im Gewebe, augenscheinlich während der Operation entstanden. Keine Vermehrung des Bindegewebes oder des lymphoiden Gewebes. Hier und da Pigmentaullagerung. Mikroskopie der Arterien- und Venenwände vom Hilus zeigt nichts auffallend Abnormes.

Postoperativer Verlauf: Der Patient vertrug die Operation gut. Während der ersten fünf Tage nach der Operation leichter Temperaturanstieg ohne nachweisbare Ursache höchst 39 Grad am Abend des Operationstages. Puls ebenfalls beschleunigt bis 120 nach der Operation. Urin wurde in diesen Tagen auf Eiweiß nicht untersucht, aber er war stark konzentriert mit reichlicher Urat- und Harnsäureabscheidung. Weiter waren am zweiten bis vierten Tage nach der Operation Zeichen einer Magenatonie, die mit Spülungen behoben wurden. Sonst war der Verlauf ohne Komplikation. 16 Tage nach der Operation verläßt Patient das Bett. Der Ikterus des Patienten hat sich bald verloren, am zehnten Tage war er nicht sichtbar. Der Urin, wie erwähnt, von dunkler, brauner Farbe mit reichlichem Ausfall von Uraten und Harnsäure, wird heller und ist am 12. bis 14. Tage p. o. hell und ohne Niederschlag. Die Urobilinurie verlor sich nun im Laufe des 12. bis 14. Tages p. o. Kein Gallenfarbstoff im Urin. Die Faeces verlieren die ursprünglich stark dunkle Farbe. Der erste Stuhlgang nach der Operation ist noch unverändert, aber der nächste wird schon heller und wird durch eine Zeitlang sogar lichter als normal.



Blutbefund ein Tag p. o.:

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolysse 0,66 %, halbe Hämolysse 0,56 %, totale Hämolysse 0,44 % NaCl-Lösung. Plasma weniger ikterisch als vor der Operation.

7. Oktober, 14 Tage p. o. Nimmt an Körper und Kräften zu. Rotwangig, Appetit unheimlich, Hämoglobin 100 %, rote Blutkörperchen 5510 000, Index 0,9, weiße Blutkörperchen 10 700. Die roten Blutkörperchen in der Größe gleichmäßig. Keine Polychromie. Teilweise Jollykörperchen.

Weiße Blutkörperchen: Neutrophile Leukozyten 64 %, eosinophile Leukozyten 2 %, basophile Leukozyten 1 %, Monozyten 6 %, große und kleine Lymphozyten 27 %.

Zirka 1 % der roten Blutkörperchen enthält vitalfarbige Substanzen. Mitteldurchmesser 7,4  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,5  $\mu$ , größter Durchmesser 8,6  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolysse 0,64 %, halbe Hämolysse 0,56 %, totale Hämolysse 0,40 % NaCl-Lösung. Plasma nicht ikterisch. Urin hell, ohne Satz, + Urobilinspur, + Gallenfarbstoff.

22. Oktober, ein Monat p. o. Vollkommenes Wohlbefinden, kein Ikterus, Gewichtszunahme 6 kg. Die frühere Mattigkeit und Müdigkeit geschwunden. Kräftezustand sehr gut. Appetit noch immer enorm. Hämoglobin 109 %, rote Blutkörperchen 6,100,000, Index 0,89, weiße Blutkörperchen 11,900. Im Trockenpräparat unverändert, die roten Blutkörperchen gleichmäßig groß. 1 % vitalfarbige rote Blutkörperchen. Mitteldurchmesser 7,3  $\mu$ , größter Durchmesser 8,1  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,5  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolysse 0,68 %, halbe Hämolysse 0,52 %, totale Hämolysse 0,36 %. Plasma nicht ikterisch, Urin hell, ohne Satz, + Urobilin, + Gallenfarbstoff.

22. November 1916, zwei Monate p. o. Ständiges Wohlbefinden, nicht ikterisch, habitus leicht plethorisch, „euchauffiert“, Venen gespannt.

Blutbefund: Hämoglobin 137 %, rote Blutkörperchen 7,600,000, Index 0,9, weiße Blutkörperchen 12,400. Trockenpräparat. Vitalfarbige unverändert. Mitteldurchmesser 7,3  $\mu$ , größter Durchmesser 8,5  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,5  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolysse 0,56 %, halbe Hämolysse 0,50 %, totale Hämolysse 0,36 % NaCl-Lösung. Plasma, Urin unverändert.

6. Dezember, 2½ Monate p. o. Wohlbefinden, weniger plethorisches Aussehen. Hämoglobin 129 %, rote Blutkörperchen 6,200,000, Index 1,04, weiße Blutkörperchen 13 600. Mitteldurchmesser 7,4  $\mu$ , größter Durchmesser 8,2  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,4  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolysse 0,60 % NaCl-Lösung, halbe 0,52—0,50 %, totale Hämolysse 0,34 %. Plasma, Urin unverändert.

4. Januar 1917, 3½ Monate p. o. Wohlbefinden, normales Aussehen, Hämoglobin 125 %, rote Blutkörperchen 6,055,000, Index 1,03, weiße Blutkörperchen 16,700. Trockenpräparat: Vitalfärbung unverändert.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolysse 0,60 %, halbe Hämolysse 0,50 %, totale Hämolysse 0,34 % NaCl-Lösung. Plasma, Urin unverändert.

11. Januar 1917, vier Monate p. o. Aufgenommen auf der chirurgischen Abteilung C (Prof. Rovsing) wegen Gichtschmerzen in den Füßen, die vermutlich verursacht werden durch chronisch arthritische Veränderungen in einzelnen Zehengelenken, teils durch Kalkaneussporen, die abgemeißelt werden. Sonst Wohlbefinden.

Blutbefund: Hämoglobin 119 %, rote Blutkörperchen 6 780 000, Index 0,88, weiße Blutkörperchen 18 600. Im Trockenpräparat mehrere Jollykörperchen. Vitalfärbung wie das letzte Mal. Größe gleichmäßig. Mitteldurchmesser 7,6  $\mu$ , größter Durchmesser 8,5  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,5  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,56 %, halbe Hämolyse 0,50—0,48 %, totale Hämolyse 0,34 % NaCl-Lösung. Plasma nicht ikterisch, Urin hell ohne Satz, + Urobilin, - Gallenfarbstoff.

29. Februar, 5½ Monate p. o. Wohlbefinden, gutes Aussehen, Hämoglobin 109 %, rote Blutkörperchen 5,160,000, weiße Blutkörperchen 13,800, Index 1,06. Trockenpräparat wie vorher. Keine vital-färbige rote Blutkörperchen.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,60 %, halbe Hämolyse 0,54 %, totale 0,36 % NaCl-Lösung. Plasma nicht ikterisch. Harn klar, kein Satz, + Urobilin.

16. August 1917, 10 Monate o. p. Wohlbefinden, gutes Aussehen, Narbe nach der Splenektomie fest.

Blutbefund: Hämoglobin 122 %, rote Blutkörperchen 7,110,000, Index 0,86, weiße Blutkörperchen 15,900. Im Trockenpräparat: Gleichmäßige rote Blutkörperchen, nur vereinzelte Jollykörperchen.

Weiße Blutkörperchen: Neutrophile Leukozyten 57 %, eosinophile Leukozyten 2 %, Monozyten 3 %, große und kleine Lymphozyten 38 %.

1 % der roten Blutkörperchen vitalfärbig.

Mitteldurchmesser 7,7  $\mu$ , größter Durchmesser 8,3  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,8  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,56 %, halbe Hämolyse 0,48 %, totale Hämolyse 0,34 %. Plasma nicht ikterisch. Urin hell, klar, ohne Satz, + Urobilin, - Gallenfarbstoff.

März 1918. Befindet sich stets wohl. Nicht anämisch, nicht ikterisch. Teilt mit, daß eine am Kommunehospital vorgenommene Blutprobe im November 1905 % Hämoglobin zeigte.

### III. Erworbene Fälle.

#### Operierte erworbene Fälle.

##### Beobachtung 32.

Sophie Oline R., 40 Jahre, verheiratet, Maurersgattin, Gedser.

Familie: Der Patient scheint in der Familie der einzige zu sein, welcher mit der Krankheit behaftet ist. Der Arzt der Familie erklärt, daß sowohl der Mann als auch sechs Kinder gesund, weder blaß noch ikterisch sind und eine palpable Milz haben. Auch in aufsteigender Linie oder in den Seitenlinien sollen ähnliche Fälle nicht vorkommen. (Eine Reihe der Familienmitglieder wurden in dieser Hinsicht ärztlich untersucht.)

Anamnese: Über das frühere Leben der Patientin wird berichtet, daß sie von einer „weisen Frau“ wegen Bleichsucht behandelt wurde, sonst aber als Kind und in der Wachstumsperiode gesund war. (Sie wog im Konfirmationsalter 140 Pfund.) Mit 24 Jahren verheiratet hatte sie sechs gesunde Kinder, das jüngste fünf Jahre alt mit normalen Wochenbetten. Nie abortiert. Die Menses früher normal, in letzter Zeit spärlich. Die Krankheit wurde zuerst im Januar 1916 bemerkt. Vorher war sie, abgesehen von der erwähnten Bleichsucht, nie anämisch oder ikterisch. Sie hatte in den letzten Jahren wiederholt den Arzt wegen Schmerzen befragt, deren Beschreibung sehr unklar ist, es scheint sich um Kardialgien gehandelt zu haben, da sie auf strenge Diät gesetzt wurde und ein weißes Pulver bekam. Sie war auch in den letzten Jahren auffallend matt. Im Laufe der letzten Monate 1916 wurde sie vorerst stark anämisch und hernach sukzessive ganz leicht ikterisch. Schmerzen empfand sie nicht, aber ein Drücken und Aufgeblasensein nach den Mahlzeiten. Im Juni 1916, da die Anämie zunahm, wurde sie auf die medizinische Abteilung A (Professor Gram) des Reichshospitals aufgenommen, wo sie vom 18. Juni 1916 bis 7. Oktober 1916 verblieb. Bei der Aufnahme war sie stark ikterisch. Haut und

Skleren hatten einen leicht gelblichen Stich. Die Milz wurde bei den Atembewegungen unter dem R. B. gefühlt, sonst an den Organen nichts Abnormes.

Blutbefund: Hämoglobin (Sahli cor.) 48 %, rote Blutkörperchen 1 700 000, Index 1,4, weiße Blutkörperchen 5600. Im Trockenpräparat Makro- und Mikrozytose, vereinzelte punktierte Erythrozyten, am weißen Blutbilde nichts wesentlich Abnormes, Urin rotgelb, etwas dunkler, + Gallenfarbstoff, Faeces normal gefärbt, enthalten einige wenige Trichocephaluseier. Ewalds Probekost: Menge 56 + 44 cm<sup>3</sup>, Boas 0, Kongo 0, Fenolflatin 33. Sie wurde mit Eisen und Arsenik behandelt, aber der Zustand blieb unverändert. Eine Santoninkur auf Grund des Eierfundes hatte keine sichtbare Einwirkung auf den Zustand. Hämoglobinnmenge schwankte um 50 %, die Zahl der roten Blutkörperchen ungefähr 2 000 000, Index 1,3–1,4, die Zahl der weißen Blutkörperchen zwischen 5600 und 3400. Sie war ständig subikterisch, die Milz wurde gleichmäßig unter dem R. B. getastet, war zeitweise auch nicht zu fühlen. Sie hatte durch zwei Tage Schmerzen im Abdomen mit leichter Temperatursteigerung und Diarrhoe, ohne daß die Schmerzen auf die Gallenblase oder Milz zurückgeführt werden konnten. Der Ikterus war im Anschluß an die Schmierzen etwas deutlicher ausgesprochen.

Im August 1916 hatte ich Gelegenheit, die Kranke zu untersuchen, sie war sehr blaß, subikterisch, der Milzrand unter dem R. B. fühlbar.

Blutbefund: Hämoglobin 55 %, rote Blutkörperchen 2 120 000, Index 1,3, weiße Blutkörperchen 6800. Im Trockenpräparat sieht man die roten Blutkörperchen in ihrer Größe ungleich; man sieht viel größere Elemente, etwas heller und stark polychrom. Leichte Poikilozytose.

Verhältniszahl der weißen Blutkörperchen: Polynukleare neutrophile Leukozyten 65 %, Lymphozyten 30 %, darunter viele große, eosinophile Leukozyten 2 %, Monozyten 3 %. Zirka 50 % der roten Blutkörperchen sind vitalfarbig. Mitteldurchmesser 8,2  $\mu$ , größter Durchmesser 10,5  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,4  $\mu$ . (Die Größen sind ungleich, die Zahlen nicht verlässlich, da die Blutkörperchen Haufen bilden, doch findet man manche zwischen 9 und 10  $\mu$ ).

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,74 %, halbe Hämolyse 0,52 %, totale Hämolyse 0,32 % NaCl-Lösung. Plasma kräftig gelb, ++ Gallenfarbstoff, + Urobilin. Urin schwach gelbrot, hell mit reichlichen Sed. lateritium, + Gallenfarbstoff, +++ Urobilin.

29. September 1916 neuerliche Untersuchung mit fast dem gleichen Erfolge. Hämoglobin 60 %, rote Blutkörperchen 2 150 000, Index 1,4, weiße Blutkörperchen 7300. 70–80 % der roten Blutkörperchen enthalten vitalfarbige Substanzen. Mitteldurchmesser 8,1  $\mu$ , größter Durchmesser 10,5  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,9  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,76 %, halbe Hämolyse 0,54 %, totale Hämolyse 0,36 % NaCl-Lösung.

Da der Zustand unverändert blieb, wurde sie auf die chirurgische Abteilung C (Prof. Rovsing) verlegt, wo sie vom 7. Oktober 1916 bis 21. November 1916 verblieb. Es wurden noch einige ergänzende Untersuchungen gemacht, wobei notiert wird: Ewalds Probekost: Menge 36 + 30 cm<sup>3</sup>, Kongo 22, Fenolflatin 57.

12. Oktober 1916. Splenektomie (Prof. Rovsing) Winkelschnitt in Athernarkose. Es zeigt sich, daß die Milz viel größer ist, als man nach der Palpation erwartet hat, sie liegt jedoch der Hauptsache nach unter dem Zwerchfell verschoben. Zum Teile Verwachsungen, namentlich an das Netz, die ohne Schwierigkeit mittels der behandschuhten Hand gelöst werden können, worauf die Milz nach vorne gebracht werden kann, und es zeigt sich das Netz an die Gefäße am Hilus angewachsen, und nach oben findet man einen Teil des Magenkörpers in kurzer Strecke mit der Milz verwachsen. Die Verwachsungen werden doppelt unterbunden. Der Magen fällt nun zurück und man findet vorerst am obersten Rand eine große Arterie, die doppelt unterbunden und durchgeschnitten wird; außerdem findet man nach unten eine sehr erweiterte Vene, darüber eine große Arterie und mehrere Venen. Unterbindung in drei Partien, so daß der Stiel vierfach ligiert ist. Keine Nebennilzen. Nach Entfernung der



Milz keine Blutung, die Leber sieht gesund aus, die Gallenblase ist verwachsen, doch ist ein Stein nicht nachzuweisen. Die Wunde wird in üblicher Weise geschlossen, ziemlich starke Blutung aus der Bauchwand.

Die entfernte Milz wiegt 840 g, Länge 18 cm, Dicke 7 cm. Die Oberfläche ist normal, spiegelnd, nur geringe Reste der kleinen Adhärenzen. Kapsel nicht deutlich verdickt. Nach Entfernung der Klemmen fließt aus dem Organe reichlich Blut. Die Schnittfläche dunkelrot, gleichmäßig, stark blutend. Konsistenz etwas weicher als normal. Trabekeln deutlich ausgesprochen, Follikeln makroskopisch nicht sichtbar. Mikroskopisch erweist sich die Vergrößerung des Organes beruhend auf einer kolossalen Hyperämie und zum Teil Hyperplasie der Pulpa, indem namentlich das Milzparenchym selbst mit roten Blutkörperchen vollgefüllt erscheint, wogegen die Milzsinus relativ blutleer sind. An den Sinusendothelien und Pulpazellen nichts zu bemerken. Lymphfollikeln und Trabekeln relativ der Menge nach zurückgedrängt. Eine ganz minimale Menge amorph, bräunlichen Pigmentes, das die Eisenreaktion nicht gibt. Die Menge des eisenhaltigen Pigmentes kaum größer als normal.

Postoperativer Verlauf: Patient vertrug die Operation gut, hatte jedoch durch 20 Tage Temperatursteigerung, erst zwischen 38–39 Grad, dann weniger, die erst nach Aspirinmedikation, 1 gm p. d., dauernd verschwunden ist. Gleichzeitig etwas Husten und Auswurf, aber keine stethoskopische Anzeichen einer Lungenerkrankung. Puls: Die ersten Tage 100, ruhig, kräftig, fiel alsbald zur Norm. Der Urin wurde die ersten Tage p. o. untersucht, war eiweißfrei. Die Nähte wurden am 14. Tage entfernt. Die Patientin verließ am 24. Tage das Bett. Der Ikterus der Patientin, der vorher ganz schwach war, verschwand bald und war am vierten Tage nicht mehr zu sehen. Urin in der ersten Zeit p. o. dunkel und konzentriert mit reichlichem Niederschlag von Uraten und Harnsäurekristallen, gab eine kräftige Urobilin- aber gar keine Gallenfarbstoffreaktion. Nach 14 Tagen wurde er heller, ohne Bodensatz und enthielt auch kein Urobilin mehr. Faeces, die vor der Operation kräftig braun, etwas rötlich waren, wurden hernach heller, waren sogar die ersten Tage auffallend licht. Der Appetit war enorm, die ersten 1½ Monate p. o. Gewichtszunahme 14 kg.

21. Oktober 1916, neun Tage p. o.: Hämoglobin 51 %, rote Blutkörperchen 2,720,000, Index 0,95, weiße Blutkörperchen 12,100. Die roten Blutkörperchen im Trockenpräparat in der Größe noch etwas ungleich, keine Polychromasie, zum Teil Jollykörperchen.

Verhältniszahlen der weißen Blutkörperchen: Polynukleare neutrophile Leukozyten 74 %, eosinophile Leukozyten 1 %, große Lymphozyten 13 %, kleine Lymphozyten 9 %, Mastzellen 1 %, Monozyten 3 %. Vitalfärbung in ca. 1 % der roten Blutkörperchen. Mitteldurchmesser 7,4  $\mu$ , größter Durchmesser 9,2  $\mu$ , kleinster 5,3  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,72 %, halbe Hämolyse 0,54 %, totale Hämolyse 0,34 % NaCl-Lösung. Plasma noch leicht ikterisch, aber viel weniger als a. o.

26 Tage p. o., 8. November. Hämoglobin 71 %, rote Blutkörperchen 4,220,000, Index 0,85, weiße Blutkörperchen 10,900. Die roten Blutkörperchen gleichmäßiger in der Größe, keine Polychromasie, vereinzelte Jollykörperchen.

Weißes Blutbild: Polynukleare neutrophile Leukozyten 66 %, eosinophile Leukozyten 4 %, große Lymphozyten 5 %, kleine Lymphozyten 22 %, Monozyten 3 %. Vitalfärbung wie zuletzt. Mitteldurchmesser 7,0  $\mu$ , größter Durchmesser 9,0  $\mu$ , kleinster Durchmesser 5,1  $\mu$ . Noch immer Neigung zur Klumpenbildung.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,64 %, halbe Hämolyse 0,56 %, totale Hämolyse 0,34 % NaCl-Lösung. Serum nicht mehr ikterisch. Urin hell, klar, ohne Satz,  $\div$  Gallenfarbstoff,  $\div$  Urobilin.

20. Februar 1916, 40 Tage p. o.: Hämoglobin 82 %, rote Blutkörperchen 5,500,000, Index 0,75, weiße Blutkörperchen 8,200. Die roten Blutkörperchen fast normal, in Größe gleichmäßig. Mitteldurchmesser 7,2  $\mu$ , größter Durchmesser 8,5  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,1  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,68 %, halbe Hämolyse 0,56 %, totale Hämolyse 0,34 % NaCl-Lösung. Plasma nicht ikterisch, ÷ Autolysine, +++ Autoagglutination, Urin hell, klar, ohne Satz, ÷ Gallenfarbstoff, ÷ Urobilin.

21. November. Entlassen in vollem Wohlbefinden, hat ihre Arbeit in der Häuslichkeit wieder aufgenommen.

15. August 1917 sah ich sie wieder. Sie hat in der Zwischenzeit alle Art schwerer Arbeit geleistet, ihre Kräfte haben zugenommen, ihre frühere Müdigkeit ist vollständig geschwunden, sie hat weiterhin 15 kg an Gewicht zugenommen, hatte keinen sichtbaren Ikterus. Objektiv rotwangig, die Narbe war fest.

Blutbefund: Hämoglobin 101 %, rote Blutkörperchen 5,300,000, Index 0,95, weiße Blutkörperchen 5,200. Die roten Blutkörperchen gleichmäßig in der Größe, vereinzelte Jollykörperchen.

Weißes Blutbild: Polynukleare neutrophile Leukozyten 46 %, eosinophile Leukozyten 9 %, große Lymphozyten 7 %, kleine Lymphozyten 28 %, Myelozyten 4 %, Monozyten 9 %, Mastzellen 1 %. Zirka 1 % der roten Blutkörperchen enthält vitalfarbige Substanzen. Mitteldurchmesser 8,2  $\mu$ , größter Durchmesser 9,0  $\mu$ , kleinster 7,5  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,46 %, halbe Hämolyse 0,36 %, totale Hämolyse 0,20 % NaCl-Lösung. Plasma nicht ikterisch, ÷ Autolysine, ÷ Autoagglutination, Urin hell, klar, ohne Satz, ÷ Urobilin, ÷ Gallenfarbstoff.

Von ergänzenden Untersuchungen wurden noch vorgenommen: Wassermann negativ, Ewalds Probekost, Menge 200 + 7 m<sup>3</sup>, Boas 5—10, Kongo 21, Fenolflatsin 47.

Dezember 1917, schriftliche Mitteilung, befindet sich wohl, ist weder anämisch noch sichtbar ikterisch.

Januar 1921: Lebt noch im vollen Wohlbefinden. Weder anämisch noch sichtbar ikterisch. Gewicht 83 kg.

**Epikrise.** Der Fall ähnelt in gewissen Punkten einer perniziösen Anämie. Dagegen sprechen die auffallend starken hämolytischen Symptome, die fehlende Wirkung des Arsens und die ausgezeichnete dauernde Wirkung der Splenektomie (Beobachtungszeit 4—5 Jahre). Es kann sich aber kaum um den hereditären hämolytischen Ikterus handeln, teils weil die Symptome vorher vollständig fehlten, teils weil man erwarten müßte, daß einige der Kinder auch von der Krankheit hätten befallen werden müssen.

### Beobachtung 33.

Augusta C., 65 Jahre, Schuhmachersgattin, Naestved.

Familie: Anscheinend keine ähnlichen Fälle in der Familie. Eltern starben in hohem Alter, waren weder ikterisch noch bleich. Der Mann der Patientin lebt, ist gesund. Patientin hatte achtmal geboren, viermal abortiert. Die lebenden Kinder sind nach der Aussage frei von Symptomen des hämolytischen Ikterus. Auch unter den Enkelkindern findet sich kein Fall vor. Ein Sohn ist wohl etwas blaß, wurde von mir klinisch und hämatologisch untersucht und zeigt keinerlei Symptome des hämolytischen Ikterus. Auch seinen Kindern fehlt in dieser Richtung nichts.

Anamnese: Die Kranke glaubt, daß ihre Krankheit erworben ist, da sie deren Symptome erst seit einigen Jahren verspürt. Sie hatte mit zehn Jahren ein Leiden, das sie „kaltes Fieber“ nennt, die Angaben sind jedoch sehr unklar. Sie wurde mit 17 Jahren an Bleichsucht behandelt, die ein Jahr dauerte. Sie war zur Zeit nicht gelb. Die Bleichsucht wurde vollständig behoben, so daß sie sich bis zum Ausbruch dieser Krankheit vor 14 Jahren einer eisernen Gesundheit erfreut hat. Letzter Partus vor 26 Jahren.

Die erste von der Patientin selbst beobachtete Äußerung der Krankheit war ein Scherzanfall. Vorher hatte sie weder Gelbsucht beobachtet noch sollen irgendwelche anämischen Symptome oder Müdigkeit vorhanden gewesen sein. Der Scherzanfall kam plötzlich mit heftigen Schmerzen im Epigastrium nach der linken

Seite und dem Rücken zu, verbunden mit Erbrechen und Diarrhoe. Von einem Ikterus bei diesem Anfall weiß sie nichts zu berichten. Sie erhielt eine Morphiumeinspritzung, welche die Symptome bald behoben hatte. Der Arzt hielt es für einen Gallensteinanfall. Seither hatte sie im ersten Jahre zweimal, dann in einer Zwischenzeit von Jahren ähnliche Anfälle, der letzte dürfte vor fünf bis sechs Jahren gewesen sein. Die Anfälle waren stets einander gleich. Die Schmerzen saßen im Epigastrium, strahlten nach links und rechts gegen den Rücken aus, kamen plötzlich und hatten kolikartigen Charakter. In der Regel waren sie begleitet von Diarrhoe und Erbrechen, Ikterus wurde jedoch im Anschlusse daran nicht bemerkt, ebensowenig wurde dunkler Urin oder Entfärbung des Kotes beobachtet. Die Behandlung bestand immer in einer Morphiumeinspritzung, der Arzt hielt die Krankheit für Gallensteinkoliken, es soll auch mehrmals leichte Temperatursteigerung und Empfindlichkeit unter dem Rippenbogen vorhanden gewesen sein (Cholecystitis?). In den letzten Jahren änderten die Schmerzen ihren Charakter, oder eher gesagt, es traten andere Schmerzen auf. Der Arzt beschreibt sie folgendermaßen: „In der letzten Zeit änderten die Schmerzen ihren Charakter insofern, als sie ständig an Dauer zunahmen und zuletzt durch Monate dauerten; es waren Schmerzen im ganzen Leibe, insbesondere im Epigastrium und in der linken Seite. Gleichzeitig konstatierte man eine bedeutende Milzgeschwulst, welche mit den Anfällen wuchs und nach Ablauf derselben wieder abnahm. Während der Anfälle trat Ikterus mit dunklem Urin auf, der Kot jedoch war nicht entfärbt, vielleicht etwas heller (Milchdiät!). Der Ikterus schwand zwischen den einzelnen Anfällen, so daß die Haut fast normal wurde.“ Die Kranke selbst bestätigte diese Beschreibung, indem sie von zweierlei Arten von Schmerzen spricht, teils den früheren kolikartigen Anfällen, teils den länger dauernden, die sie als Milzschmerzen bezeichnet. Wieviel zu der einen oder anderen Kategorie gehört, ist schwer zu bestimmen, die Grenze zwischen ihnen scheint recht fließend zu sein; ebenso ist es schwer festzustellen, zu welchem Zeitpunkt die Schmerzen in der Milzregion begonnen haben.

Der Ikterus scheint demnach zuerst in den letzten Jahren beobachtet worden zu sein, während anscheinend ein sichtbarer Ikterus zu dem Zeitpunkte nicht vorhanden war, da sie ihre eigentlichen Kolikanfälle hatte. Er war nie tief, es wurde nie lehmfarbiger Stuhl festgestellt, auch kein Hautjucken. Der Urin war in den letzten Jahren recht dunkel und hinterließ einen Satz im Topfe. Die Milzgeschwulst wurde vor fünf bis sechs Jahren festgestellt, sie war schon damals groß, schwankte, wie erwähnt, in ihrer Größe nach den Anfällen und erreichte derart im Jahre 1913 die spina ilei superior anterior.

Stärker anämisch wurde sie erst in den letzten Jahren, ihre Hautfarbe wurde mehr blaß, und sie hatte auch subjektiv anämische Symptome, Herzklopfen, Kurzatmigkeit bei Anstrengungen. Die Anämie nahm in den letzten Jahren rapid zu; außerdem fühlte sie sich in den letzten zwei Jahren, sehr müde und konnte nur mit Mühe ihre häuslichen Arbeiten verrichten.

Am 2. Juni 1916 wurde sie auf die chirurgische Abteilung C (Prof. Rovsing) des Reichshospitals aufgenommen, sie war arbeitsunfähig, müde, matt, hatte gleichzeitig Spannungen in der Milzgegend und die Empfindung, als störte sie etwas bei Bewegungen, hatte auch subjektiv anämische Symptome.

Untersuchung Juni 1916: Objektiv findet man: Das Aussehen dem Alter entsprechend, guter Ernährungszustand. Schleimhäute anämisch, Hautfarbe gelblich blaß, deutlich ikterisch. Skleren recht deutlich ikterisch. Periphere Arteriosklerosen leichten Grades. Keine periphere Drüsengeschwulst. Abdomen gespannt, aufgetrieben, Leberdämpfung beginnt an der sechsten Rippe, reicht zum R. B., Rand nicht tastbar. Milz mit ihrem untersten Rande in der Höhe der spina ilei superior anterior, d. h. 5 cm unter der Nabelhorizontale fühlbar. Der vorderste Rand reicht 5 cm von der Mittellinie. Zwei deutliche Einkerbungen am Rande. Entsprechend der Dämpfung wird die Länge der Milz auf 25 cm geschätzt. Der Rand verschiebt sich bei den Atembewegungen. Sonst an den Organen nichts zu bemerken.

6. Juni Wassermann negativ, Pirquets Reaktion negativ, 9. Juni Ewalds Probekost: Menge  $13 + 60 \text{ cm}^3$ , gut chymiphisiert, Kongo 11, Phenolphthalein 24,



Urin stark dunkel, von rotgelber Farbe, Faeces gelb oder rotbraun.

Am 13. Juni untersuchte ich das Blut. Hämoglobin 46 %, rote Blutkörperchen 2,010,000, Index 1,13, weiße Blutkörperchen 8,100. Im Trockenpräparat sind die roten Blutkörperchen in der Größe recht ungleich. Die kleinen sind stärker gefärbt, die großen heller und oft deutlich hypochrom. Keine Pessarformen. Keine Poikilozyten. Vereinzelte Normoblasten, ca. 2 % im Verhältnis zur Anzahl der weißen Blutkörperchen.

Weißes Blutbild: Neutrophile Leukozyten 64 % eosinophile Leukozyten 2 %, Monozyten  $2\frac{1}{2}$  %, Mastzellen  $\frac{1}{2}$  %, Lymphozyten 28 %, davon der Hauptanteil groß mit reichlichem Protoplasma. 70–80 % der roten Blutkörperchen enthält vitalfarbige Substanzen. Mitteldurchmesser 7,6  $\mu$ , größter Durchmesser 10,0  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,0  $\mu$ . Die Größe durchweg recht ungleich.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,66 %, halbe Hämolyse 0,50 %, totale Hämolyse 0,34 NaCl-Lösung. Plasma stark gelb gefärbt, ++ Gallenfarbstoff,  $\div$  Urobilin,  $\div$  Autolysine,  $\div$  Autoagglutination, Urin dunkel, gelbrot, + Uratniederschlag, +++ Urobilin,  $\div$  Gallenfarbstoff.

26. Juni, den Tag vor der Operation, wurde der Blutbefund mit nahezu demselben Verhalten verzeichnet: Hämoglobin 45 %, 80–90 % rote Blutkörperchen sind vitalfarbig. Mitteldurchmesser 7,6  $\mu$ , größter Durchmesser 9,6  $\mu$ , kleinster 6,0  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,66 %, halbe Hämolyse 0,52 %, totale Hämolyse 0,34 % NaCl-Lösung.

27. Juni Splenektomie (Prof. Rovsing), Äthernarkose, Winkelschnitt in der linken Seite. Der linke musc. rect. wird in der Mitte des Muskels in einer Länge von 16 cm durchtrennt, und nach Eröffnung des Peritoneums liegt die Milz vor. Es zeigt sich gleich, daß die Oberfläche der Milz in großer Ausdehnung mit dem Netze verwachsen ist, und daß man, um die Milz überhaupt zugänglich zu erhalten, vorerst diejenigen Verwachsungen, welche teils das Netz mit der Milz verbinden, teils zum Peritoneum nach oben ziehen muß, indem sich das Netz nach oben schlug, über die Milz und Leberand durchtrennt. Nun sieht man, daß die Milz mit breiten, flachen, zum Teile frischen Verwachsungen mit dem Rand und der Unterseite des linken Leberlappens verlötet ist. Bei der Lösung dieser Adhaerenzen reißt die Milzkapsel ein, während die Leberkapsel normal erscheint. Man sieht nun ferner, daß die konvexe Fläche der Milz nach oben an das Zwerchfell, nach hinten wieder an das Netz, das sich um den äußeren Rand der Milz und um die Hinterseite geschlagen hat, verwachsen ist. Die Verwachsungen an das Zwerchfell werden rasch stumpf gelöst, man führt die behandschuhte Hand zwischen Milz und Zwerchfell ein und folgt der Oberfläche der Milz. Dies gelingt, ohne daß es zu größeren Blutungen kommt, und man kann nun die große Milz vor den Hautschnitt vorwälzen. Nun hat man den sehr breiten Stiel vor sich, in welchem besonders zwei große, stark pulsierende Arterien beobachtet werden. Auch hier ist das Netz fest mit den Gefäßen und der Hiluspartie der Milz verbunden, muß vorerst unterbunden und reseziert werden, ehe man an den Stiel gelangt. Nach oben zu ist auch ein Teil des Magens an die Oberfläche der Milz mittelst Adhärenzen angelötet, welche dicht an der Milz abgebunden werden, hernach wird der Stiel in sechs Partien unterbunden und abgeschnitten. Leichte Blutung aus den Adhärenzen wird durch Kompression gestillt, ein kleines Gefäß unterbunden. Gleich zu Beginn der Operation hat man die Gallenblase untersucht und findet sie ausgefüllt von großen Steinen, da jedoch die Gallenblase frei und nicht verwachsen ist, und da sie mit der Milzgeschwulst in keinem Zusammenhange zu sein scheint, wird der Gallenstein vorläufig belassen. Keine Nebenmilzen, Leber erscheint normal. Die entfernte Milz wiegt 1300 g, ist 24 cm lang, 12 cm breit, 8 cm dick. Die Kapsel leicht verdickt, doch überall glatt und spiegelnd. Hier und da Reste der durchtrennten Verwachsungen. Die Schnittfläche ist tief bläulich-rot, gleichmäßig, ohne Infarkte. Konsistenz weich, Follikeln nicht sichtbar, Trabekeln leicht hervortretend. Aus der Schnittfläche fließt eine große Menge Blut, ebenso aus der Milzvene nach Entfernung der Klemmen, so daß die Größe der Milz bedeutend verkleinert wird. Die Hypertrophie der Milz beruht, wie aus der mikro-

skopischen Untersuchung hervorgeht, auf der enormen Blutüberfüllung der Pulpa. Die Lymphfollikeln und Trabekeln treten hierbei in der Menge relativ stark zurück, sonst ist an diesem Gewebe nicht Besonderes zu bemerken, ebenso wenig an den großen Gefäßen, deren Wand leicht sklerotisch ist. Die Vermehrung der Pulpa beruht hauptsächlich auf der enormen Hyperämie. Besonders das zwischen den Sinus liegende Parenchym strotzt von roten Blutkörperchen, die Sinus selbst sind dagegen blutleer. Die Endothelien der Sinus sind normal, die Zellen dicht gestellt. Die Menge der kernhaltigen Zellen in der Pulpa ist relativ gegen das Normale etwas vermindert, die Hauptmenge besteht aus Pulpa-zellen und Lymphozyten. Nur spärliche polynukleare Leukozyten. Keine eigentlichen Plasmazellen. Die Anzahl der Makrophagen nicht vermehrt, und man sieht keine eigentlichen globulipheren Zellen. Die Pigmentmenge ist nahezu normal, das Bindegewebe nicht vermehrt. Im Hilus einige Lymphfollikeln, in welchem zum Teil dem Milzgewebe ähnliches Gewebe sich befindet.

Operationsverlauf: Einige Tage post operationem leichter Temperaturanstieg bis 38,9 Grad und Pulsbeschleunigung bis 118, die sich alsbald beruhigte. Der Urin, am zweiten Tage untersucht, enthält kein Eiweiß. Sonst normaler Verlauf. Die Patientin verläßt am 18. Tage das Bett und einen Monat p. o. das Krankenhaus und wird zur Rekonvaleszenz entlassen. Der Ikterus trat die ersten Tage p. o. etwas mehr hervor, war ziemlich deutlich, so daß sie bei der Entlassung nur etwas weniger gelb war als vorher.

19. Juli 1916, drei Wochen p. o., untersuchte ich wieder das Blut. Sie hatte ein noch stark anämisches Aussehen und war noch unverändert ikterisch. Hämoglobin 41 %, rote Blutkörperchen 1,900,000, Index 1,1, weiße Blutkörperchen 22,000. Im Trockenpräparat ständig etwas Anisozytose und Polychromasie, man findet namentlich zum Teil große Polychrome. Teilweise enthalten die roten Blutkörperchen typische Jollykörperchen. Zum Teile Normoblasten im Verhältnisse zu den weißen Blutkörperchen 3 %. Das weiße Blutbild besteht aus Polynukleare neutrophile 59 %, Lymphozyten 30 %, Neutrophile 2 %, Monozyten 7 %, unbestimmbare mononukleare 2 %. 70–80 % der roten Blutkörperchen sind vitalfarbig. Der Mitteldurchmesser 7,7  $\mu$ , größter Durchmesser 10,4  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,2  $\mu$ . Größe recht ungleich.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,68 %, halbe Hämolyse 0,50 %, totale Hämolyse 0,32 % NaCl-Lösung. Plasma stark gelb, ++ Gallenfarbstoff, ++ Urobilin, Urin dunkel, rotgelb, + Uratbefund, +++ Urobilin, + Gallenfarbstoff, + Autolysine, + Autoagglutination. Faeces fast normal.

26. September 1916, d. i. drei Monate p. o., hat an Körper und Gewicht mächtig zugenommen, rotwangig, nur ganz zweifelhafter Ikterus der Haut und Skleren, Appetit enorm.

Blutbefund: Hämoglobin 74 %, rote Blutkörperchen 3,650,000, Index 1, weiße Blutkörperchen 12,900. Im Trockenpräparat nur geringe Anisozytose, keine deutliche Polychromasie. Zum Teil Jollykörperchen, ganz vereinzelte Normoblasten.

Verhältniszahlen des weißen Blutbildes: Polynukleare neutrophile 35 %, Lymphozyten 55 %, Eosinophile 3 %, Monozyten 7 %. Unter den Lymphozyten auffallend viele mit großen Protoplasmen.

Vitalfärbung bedeutend geringer als vorher, zirka 10–20 % enthalten vitalfarbige Substanzen. Mitteldurchmesser 7,9  $\mu$ , größter Durchmesser 9,2  $\mu$ . kleinster Durchmesser 6,9  $\mu$ . Größe gleichmäßiger als vorher.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,64 %, halbe Hämolyse 0,50 %, totale 0,40 % NaCl-Lösung. Plasma stark gelb, ++ Gallenfarbstoff, + Urobilin, + Autolysine, + Autoagglutination. Urin heller als früher, + Urat, + Urobilin, + Gallenfarbstoff.

Sie blieb nunmehr zu Hause, konnte ihren Haushalt besorgen und „fühlte sich wie ein neuer Mensch“. Sie hatte keine Schmerzen, war aber gleichmäßig leicht ikterisch, und dies ist in hohem Grade von ihrer Stimmung abhängig,

im Arger wird sie gelb, jedesmal, wenn der Mann ins Wirtshaus geht. Nicht müde, keine anämischen Symptome, ißt stets enorm.

1. März 1917, acht Monate p. o. Rotwangig, aber deutlich ikterisch, doch lange nicht so stark wie a. o., sie ist lebhaft und munter.

Blutbefund: Hämoglobin 81 %, rote Blutkörperchen 3,880,000, Index 1,05, weiße Blutkörperchen 21,100. Im Trockenpräparat die roten Blutkörperchen recht normal, gleichmäßig groß, keine Polychrome, teilweise Jollykörperchen, keine Normoblasten.

Weißes Blutbild: Polynukleare neutrophile 39 %, Lymphozyten 53 %, Eosinophile 4 %, Monozyten 4 %. Unter den Lymphozyten finden sich auffallend viele mit reichlichem Protoplasma. Zirka 4 % der roten Blutkörperchen sind vitalfarbig. Mitteldurchmesser 7,9  $\mu$ , größter Durchmesser 9,2  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,5  $\mu$ . Größe ziemlich gleich.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,58 %, halbe Hämolyse 0,46 %, totale 0,36 NaCl-Lösung. Plasma stark gelb, Verdünnungszahl 17, ++ Gallenfarbstoff, Urobilinreaktion negativ,  $\div$  Autolysine, + Agglutination, Urin leicht rotgelb, + Uratsediment, +++ Urobilin,  $\div$  Gallenfarbstoff.

August 1917, zirka ein Jahr p. o. Das Befinden unverändert, arbeitet im Haushalt, ist nicht müde, hat keine Schmerzen, rotwangig, in den Skleren minimal ikterisch, kein Hautikterus, Narbe fest.

Blutbefund: Hämoglobin 76 %, rote Blutkörperchen 4,310,000, Index 0,89, weiße Blutkörperchen 15,700. Die roten Blutkörperchen im Trockenpräparat noch immer recht ungleich, vereinzelte Polychrome. Vereinzelte punktierte, teilweise Jollykörperchen.

Weißes Blutbild: Neutrophile Leukozyten 42 %, eosinophile Leukozyten 5 %, Monozyten 3 %, große und kleine Lymphozyten 47 %. 3–5 % der roten Blutkörperchen sind vitalfarbig. Mitteldurchmesser 7,8  $\mu$ , größter Durchmesser 9,0  $\mu$ , kleinster Durchmesser 6,7  $\mu$ . Größe wenig ungleich.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolyse 0,56 %, halbe Hämolyse 0,46 %, totale Hämolyse 0,34 % NaCl-Lösung. Plasma deutlich gelb, Verdünnungszahl 10, Urin rotgelb, geringer Uratniederschlag beim Stehen, +++ Urobilin,  $\div$  Gallenfarbstoff,  $\div$  Autolysine, + Autoagglutination.

Laut schriftlicher Mitteilung Dezember 1917 befindet sie sich ganz wohl, kann jedoch zu Zeiten noch minimal ikterisch werden.

Ist später (1920) wegen Cholelithiasis operiert worden.

**Epikrise.** Der Fall entspricht vollständig dem Krankheitsbilde, der allgemein als erworbener (kryptogenetischer) hämolytischer Ikterus bezeichnet wird (Bantis Splenomegalia hämolytica). Exogene Ursachen der Krankheit können im vorliegenden Falle nicht nachgewiesen werden. Die Splenektomie führt eine bedeutende Besserung herbei, so daß der Patient sich gesund fühlt, aber es verbleibt ein leichter Ikterus, welcher doch vielleicht mit ihren Gallensteinleiden in Verbindung steht.

Es handelt sich aus denselben Ursachen, wie sie in der Beobachtung 32 angeführt werden, kaum um einen hereditären Fall.

#### Beobachtung 34.

Frederik Carl J., 58 Jahre, geboren 18. November 1858, gestorben 6. Juli 1916, verheiratet, Detailhändler, Kopenhagen.

Familie: Ähnliche Fälle scheinen in der Familie nicht vorhanden zu sein und auch nicht vorhanden gewesen zu sein. Die Eltern an verschiedenen Krankheiten gestorben. Patient hat elf lebende gesunde Geschwister. Die Frau des Patienten lebt und ist gesund; die Ehe war kinderlos, ein Abort.

Anamnese: Die Krankheit scheint beim Patienten erworben zu sein. Die Frau und der Patient selbst geben an, daß er als Kind und während des Wachstums sowie später bis von neun bis zehn Jahren nie Symptome eines Ikterus dargeboten hat, und daß er bis zu diesem Zeitpunkt nie einen Arzt besucht hat. Er hat als Küchenchef gearbeitet. Syphilis wird negiert. Gibt zum Teil abusum spirituos. in früherer Zeit zu. Keine interkurrenten Krankheiten. Seine Krankheit wurde erst vor neun bis zehn Jahren bemerkt.



Er begann sich müde und schwach zu fühlen, verlor den Appetit, wurde blaß und verlor die Lust, etwas zu verrichten. Er ging zum Arzt, der ihn darauf aufmerksam machte, daß er auch leichte Gelbsucht habe und sagte, er leide an einer Leber- und Milzkrankheit sowie an Bleichsucht. Die Frau erinnert sich, daß er zu dieser Zeit deutlich gelb gewesen sei, seitdem kränkelte er stets, suchte verschiedene Ärzte auf, die alle ihm erklärten, es sei etwas in den Gallenwegen, die Milz sei vergrößert, und daß er an starker Blutarmut leide. In diesen Jahren war er ständig etwas gelb, in der Regel nur als schwacher gelblicher Schimmer, hier und da jedoch deutlicher. Er wurde außerdem zunehmend blässer. Über den Urin und Kot kann aus diesen Jahren keine Aussage gemacht werden. Subjektiv litt er an Müdigkeit und verschiedenen anämischen Beschwerden sowie zum Teil an Schmerzen im Abdomen, die mit zunehmender Häufigkeit kamen, deren Charakter man jedoch nicht bestimmen kann. Außerdem hatte er Verdauungsbeschwerden, dyspeptische Symptome nach schweren Speisen und eine Neigung zu Diarrhoe. Während der ganzen Zeit wurde er mit Eisen und Arsen in großen Dosen behandelt. Im Jahre 1914 wurde er, da der Zustand sich verschlechterte, in das St. Josefs-Hospital aufgenommen und durch zwei Monate behandelt. Aus dem Journale geht hervor: Patient mager, Haut gelblich bleich, anämisch, Schleimhäute anämisch. Skleren leicht ikterisch, Abdomen groß, Leber reicht über die Nabelhorizontale, ist stark empfindlich, der Rand stumpf. Milz vergrößert unter dem linken R. B. deutlich fühlbar, Urin dunkel, portweinrot, Faeces hell, bräunlich, Hämoglobin (Tallquist) 40—50 %. Während des Spitalaufenthaltes war ständig leichte Empfindlichkeit entsprechend der Milz und Leber vorhanden. Wurde mit Eisen und Arsen behandelt. Bei der Entlassung war der Zustand unverändert. Die Diagnose lautete vermutlich auf hypertrophische Leberzirrhose.

1915 wurde er mehrere Monate hindurch auf der medizinischen Poliklinik des Reichshospitals (Prof. Bie) behandelt. Der Zustand war folgender: Die Hauptbeschwerden waren Müdigkeit und Mattigkeit und häufige Schmerzen im Abdomen, die anfallsweise kamen und im obersten Teile, besonders in der Milz- und Lebergegend lokalisiert waren. Außerdem klagte er über Kardialgie und Sodbrennen nach den Mahlzeiten und Herzklopfen bei Anstrengungen.

Objektiv fand man: Ständig stark anämisch, Ikterus schwach, aber unbezweifelbar. Leber reichte 6—7 cm unter den R. B. in der Papillarlinie, war leicht empfindlich. Die Milz mit ihrer Spitze zirka 8 cm unter dem R. B. fühlbar. Sie war deutlich empfindlich, die Länge wurde mit zirka 20 cm abgeschätzt. Urin war dunkel, bräunlich, kräftige Urobilin- aber keine Bilirubinreaktion. Faeces dunkel, bräunlich. Zu Beginn der Behandlung fand man Hämoglobin 65 %, rote Blutkörperchen 3,06 und 2,97 Millionen, weiße Blutkörperchen zirka 13,700. Bei der osmotischen Resistenzprobe fand man: Beginnende Hämolysse bei 0,65 % NaCl-Lösung. Wassermann 28. April 1915 sehr stark positiv. Er wurde mit Eisen und Arsenik behandelt, außerdem durch einige Zeit mit Quecksilbereinspritzungen, die er jedoch schlecht vertrug, weshalb man damit bald aufhörte. Der Zustand schwankte ein wenig auf und nieder. Die Anämie blieb unverändert mit einem Index von 1. Der Ikterus war mehr oder weniger deutlich. Zu bestimmten Zeiten — im Anschlusse an die erwähnten Schmerzanfälle im Abdomen — war er stärker ausgeprägt. Der Urin war dunkler, die Faeces hellgelb, aber nicht lehmfarben; dies schwand wieder und der Ikterus war später nur ganz minimal. Nie Hautjucken; Leber- und Milzgeschwulst wurde späterhin wieder kleiner, war aber immer vorhanden. Häufig starke Diarrhoe. Während einer kurzen Periode sehr heftige und häufige Schmerzen, die im Epigastrium lokalisiert anfallsweise und kolikartig auftraten. Ob es sich um Gallensteinanfälle handelte oder ob die Schmerzen auf die Milz zurückzuführen wären, kann man nicht entscheiden.

Im Jahre 1916 wurde er im Kommunehospital aufgenommen, vorerst auf die sechste Abteilung, wo er durch einige Tage auf Grund von Delirien lag, die alsbald schwanden und sich auf seinen geschwächten Kräftezustand zurückführen ließen, dann auf die dritte Abteilung, wo er vom 22. Februar 1916 bis 29. Juni 1916 gelegen war. Sein Befinden ist zur Zeit vor der Aufnahme immer

schlechter geworden und namentlich nach einem psychischen Trauma (Fallissement) nahm die Verschlimmerung stark zu. Bei der Aufnahme auf der Abteilung fand man: Haut stark anämisch mit schwach gelblichem Stich, schwacher aber sicherer Ikterus der Skleren. Bei der Ophthalmoskopie fand man den Augenhintergrund sehr anämisch, aber keine derjenigen Veränderungen, welche der perniziösen Anämie entsprechen würden. Leichte periphere Arteriosklerose, Herzbefund, abgesehen von einem lauten zweiten Aortentone, normal. Die Röntgenaufnahme des Herzens ergibt eine mäßige diffuse Erweiterung der Aorta descendens. Die Leber fühlt man mit ihrem glatten Rande zwei Fingerbreiten unter dem rechten Rippenbogen in der Papillarlinie. Milz zwei Fingerbreit unter dem linken R.B., sonst an den Organen nichts Besonderes. Der Hämoglobingehalt schwankte während des viermonatlichen Aufenthalts zwischen 40–50 Grad, die Anzahl der roten Blutkörperchen war etwas über 3,000,000 bis etwas unter 2,000,000. Index bald über, bald unter 1. Anzahl der weißen Blutkörperchen 7000–9000. Urin war immer dunkel, enthält Urobilin, keine Gallenfarbstoffe, auch sonst keine abnormen Bestandteile. Faeces normal gefärbt. Wassermann immer stark positiv, Ewalds Probekost 65+29 cm<sup>3</sup>, Kongo 0, Fenolflatin 8, HCl deficit 11. Blutdruck 130. Er wurde verschiedenartig behandelt, ohne Erfolg. Schmierkur wurde schlecht vertragen, da er Diarrhoe bekam, Jodkali, Arsen, Kakodyl und Eisen wurden ebenfalls schlecht vertragen und hatten keinen Erfolg.

22. April 1916. Während des Spitalaufenthaltes hatte ich wiederholt Gelegenheit, ihn zu untersuchen. Bei der ersten Aufnahme (22. April 1916) war er eben in einer sehr schlechten Periode, er hatte Schmerzen und Spannung in der Milz, der Ikterus hatte zugenommen und das Aussehen war sehr anämisch.

Blutbefund: Hämoglobin 29 %, rote Blutkörperchen 1,100,000, Index 1,4, weiße Blutkörperchen 8,200. Im Trockenpräparat ausgesprochener Größenunterschied der roten Blutkörperchen. Zahlreiche große, etwas weniger hämoglobinhaltige aber nicht polychrome und zahlreiche kleine Formen. Keine Poikilozytose. Keine Polychromasie, keine Normoblasten.

Verhältniszahl des weißen Blutbildes: Polynukleare neutrophile 61 %, Eosinophile 1 %, Monozyten 2 %, große und kleine Lymphozyten 36 %. Ein Teil der roten Blutkörperchen enthält vitalfarbige Substanzen. Mitteldurchmesser 8,0  $\mu$ , kleinster Durchmesser 5,5  $\mu$ , größter Durchmesser 10,9  $\mu$  Größe sehr ungleich.

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolysse 0,68 %, halbe Hämolysse 0,48 %, totale Hämolysse 0,36–0,38 % NaCl-Lösung. Plasma recht stark gelb, ++ Gallenfarbstoff, + Urobilin (schwache Reaktion). Urin dunkel, rotbraun, ++ Urobilin, + Gallenfarbstoff.

20. Juni 1916 wurde eine ergänzende Blutuntersuchung vorgenommen, während einer etwas besseren Periode. Im Trockenpräparat dasselbe Verhalten wie das letztmal, nur fand man diesmal einen vereinzelt Normoblast und 1 % Myelozyten. Bei der Vitalfärbung enthalten ein Teil der roten Blutkörperchen vitalfarbige Substanzen. Mitteldurchmesser 8,0  $\mu$ , größter Durchmesser 10,1  $\mu$ , kleinster Durchmesser 5,3  $\mu$ .

Osmotische Resistenzprobe: Beginnende Hämolysse 0,68 %, halbe Hämolysse 0,48 %, totale 0,38 % NaCl-Lösung. Plasma recht stark gelb, ++ Gallenfarbstoff, + Urobilin, +++ Autoglutination, + Autolysine. Urin rotgelb, +++ Urobilin, zweifelhafte Gallenfarbstoffreaktion. Da der Patient vollständig invalid war, häufig Schmerzen hatte und ständig schlimmer wurde, so daß der Hämoglobingehalt 30–40 % betrug, und die Zahl der roten Blutkörperchen zwischen 1 und 2 Mill. herabsank, wurde ihm die Operation vorgeschlagen. Trotzdem das Alter und der schlechte Zustand des Patienten eine schlechte Prognose für den Eingriff gaben, hielt man denselben doch für indiziert, besonders da der Patient eine medikamentöse Behandlung nicht vertrug.

29. Juni wurde er auf die chirurgische Abteilung des Kommunehospitals verlegt, wo am 4. Juli die Splenektomie von Prof. P.N. Hansen vorgenommen wurde. In Äthernarkose. Schnitt oberhalb des äußeren Teiles des m. rect. sin, dann ein Hilfsschnitt nach oben und unten gegen die Mittellinie, Schnitt geht



in der Höhe des Nabels, und man kann auf diese Weise sehr gut den entsprechenden subfrenischen Raum übersehen, namentlich wenn man nach der rechten Seite blickt. Es zeigt sich da, daß die Milz mit sehr starken Adhärenzen befestigt ist. Man sieht von der Milz überhaupt nichts, da sie im geschrumpften Netz eingehüllt und der Magen sowie das Kolon gegen sie gezogen ist; außerdem ist sie an der äußeren und hinteren Seite sowie am obersten Pol an das Zwerchfell und das Peritoneum der hinteren Bauchwand angewachsen. Die Verwachsungen sind überall sehr fest, können nur am untersten Pole und nach unten vom hintersten Rande mit Vorsicht und nicht leicht stumpf gelöst werden, sonst müssen alle Stränge unterbunden und durchschnitten werden, so daß die Operation nur langsam fortschreitet. Der Zugang zum Operationsfeld ist nicht leicht. Die Verwachsungen nach oben sind die schwierigsten, auf die man zuerst stößt, und man erhält keinen richtigen Zugang zum Stiele, verliert auch vollständig die Orientierung darüber, da eine Blutung sich einstellt, die trotz Umfassung mit Zangen immer heftiger wird und nicht zum Stillen ist, so daß die Gefahr des Todes auf dem Operationstisch eintritt. Man muß daher die Operation unterbrechen, tamponieren und unter Zurücklassung einiger Zangen die Wunde schließen. Der Patient ist nicht sehr hergenommen, der Puls nicht schlecht. Die Verwachsungen waren derart, daß man gleich zu Beginn der Operation daran dachte, von derselben in Anbetracht des schlechten Allgemeinbefindens und der etwas schwierigen Narkose ganz abzustehen.

Postoperativer Verlauf: Der Patient vertrug den Eingriff nicht, nach der Operation blieb der Puls beschleunigt schwankend und weich. Die Temperatur war steigend. Trotz Stimulantien trat der Tod am folgenden Tage ein.

Sektion (Prosektor Dr. Melchior): Gewicht der Leiche 62 kg, Ernährungszustand gut, Herz von normaler Größe. Klappen und Myokard normal. In der Aorta ascendens, dem Bogen und dem obersten Teil der absteigenden Aorta deutliche Aortitis mit großen und kleinen Einkerbungen. Die Aortaklappen leicht verdickt. Die Veränderungen erstreckten sich von den Aortaklappen bis zum Diaphragma. An mehreren Stellen atheromatöse, verkalkte Partien. Keine Dilatation des Arcus. Das Ostium mißt 8 cm. Lungen überall lufthaltig, ohne Zeichen einer Pneumonie oder Tuberkulose: Ösophagus, Magen, Duodenum makroskopisch normal. Gallenblase klein, geschrumpft, an das Kolon stark adhärent. Die Gallenblase ist perforiert (Operationsverletzung?) aber nicht akut entzündet. Neben der Gallenblase liegt ein kirschengroßer Pigmentstein, Milz sehr groß, trotzdem die Verwachsungen an der Vorderfläche und dem untersten Pole gelöst sind, bestehen noch immer feste Verwachsungen am Hilus und zum Zwerchfell. Die Gefäße am Hilus in die Verwachsungen eingelagert, die Umgebung mit zahlreichen Gaseservietten austamponiert. Die entfernte Milz wiegt 1600 g. Beim Durchschneiden derselben fließt eine reichliche Menge flüssigen Blutes aus ihr. Die Pulpa außerordentlich weich, fast zerfließend. Nieren bleich, anämisch, recht klein, an der Oberfläche granulierend. Kapsel adhärent. Blase, Genitalia nichts Abnormes. Keine Fibrose der Hoden. Das Knochenmark im collum und Caput femoris ist himbeerrot, dünn, flüssig.

Sektionsdiagnose: Anaemia und ikterus l. gr. univers. Hyperplasia lienis m. gr. Perisplenitis chronica adhäsiva. Cholelithiasis. Pericholecystitis chron. adhäs., Aortitis fibrosa, Atrophie granularis renum, Laparotomie.

Ich hatte Gelegenheit, einige der Organe mikroskopisch zu untersuchen.

In der Leber keine Bindegewebevermehrung, auch keine anderen Zeichen einer Entzündung. Keine Fettdegeneration der Leberzellen. Dagegen findet man in letzteren zahlreiche kleine, gelbbraune amorphe Pigmentkörner, welche keine Gmelinsche Reaktion auf Gallenfarbstoff ergeben, und auch keine Berlinerblaureaktion. Dieselben Körner findet man zerstreut im Gewebe der portabiliären Räume und hier oft zu großen Klumpen zusammengeballt, weiterhin findet man sie in den Kupfferschen Zellen. Keine Gallenthromben in den Gallenwegen. Keine Entwicklung myeloiden Gewebes.

Milz. Material nicht gut aufbewahrt, die Struktur ist teilweise verwischt, aber man sieht doch, daß die Vergrößerung des Organs hauptsächlich auf einer enormen Hyperämie der Pulpa beruht. Sowohl die Milzsinus als namentlich die Räume zwischen ihnen sind mit roten Blutkörperchen vollgefüllt. An den Sinus-



endothelien und den Pulpazellen nichts Besonderes. Verstreut in der Pulpa findet man zum Teil Lymphozyten und ganz vereinzelte polynukleare Zellen. Keine Bindegewebsvermehrung in den Zellen. Lymphfollikeln relativ spärlich. Trabekeln ebenso. Die Gefäße stark arteriosklerotisch verändert, stellenweise ausgedehnte Verkalkungen. Milzkapsel verdickt. Um die Gefäße und verstreut in der Pulpa findet man zahlreiche gelbbraune, amorphe Pigmentkörner von demselben Aussehen und Charakter wie die in der Leber gefundenen. Dieselben Körner findet man auch reichlich in den phagozytären Zellen, die im Gewebe überall verstreut sind. Diese scheinen dagegen so gut wie gar keine Blutkörperchen zu enthalten. Bei Färbung mit Ferrozyankalium-Salzsäure (Berlinerblaureaktion) findet man sowohl längs der Gefäße als auch in den Trabekeln und verstreut in der Pulpa zum Teil feine, eisenhaltige Pigmentkörner.

Knochenmark. Das untersuchte Stück stammt vom obersten Teile der Diaphyse des Femur. Die Farbe ist hier makroskopisch rot wie Himbergelee. Mikroskopisch findet man nur sparsame Fettzellen. Der Rest des Markes besteht aus einem überaus gelbweißen Gewebe, dessen feinere Struktur verwischt ist. Sonst ist das Gewebe sowohl ein erythroblastisches als myeloblastisches Gewebe, in welchem außer der großen Menge gewöhnlicher roter Blutkörperchen sich zahlreiche und große Haufen kernhaltiger roter Blutkörperchen auf verschiedenen Entwicklungsstufen und zum Teil myelozytären Zellen vorfinden. Außerdem sieht man phagozytäre Zellen, von denen ein Teil rote Blutkörperchen enthält, während ein zweiter Teil mit einem gelbbraunen Pigment gefüllt ist, welches dasselbe Aussehen und denselben Charakter besitzt, wie das in Leber und Milz vorgefundene. Pigment findet sich auch in großer Menge frei im Gewebe.

Epikrise. Der Fall gleicht dem Blutbild und der bestehenden Achylia gastrica entsprechend in gewissem Grade einer perniziösen Anämie, aber der Verlauf ist dem nicht entsprechend. Die Ätiologie des Leidens kann möglicherweise in der Syphilis des Patienten gesucht werden mit der ungewöhnlich starken Wassermannreaktion. Der Fall entspricht gut demjenigen Begriff, der beschrieben wird als sekundäre Fälle erworbenen hämolytischen Ikterus, im Gegensatz zur „primären“ oder „kryptogenetischen“ Form, vorausgesetzt, daß man ihn in ätiologischer Hinsicht mit der Syphilis des Patienten in Verbindung bringt.



## Literaturverzeichnis.

In dem Verzeichnis ist die benützte und zitierte Literatur angeführt. Es enthält den größten Teil der erschienenen Publikationen über den Stoff, es wird aber nicht versucht, eine komplette Bibliographie zu geben, teils weil viele kleine kasuistische Mitteilungen ohne größeres Interesse sind, teils weil es unter den durch den Krieg hervorgerufenen Verhältnissen unmöglich gewesen ist, die Literatur der letzten Jahre zu übersehen. Recht ausführliche Bibliographien findet man außerdem bei Isaac, Elliot und Kanavel, sowie Daumann und Pappenheim. Im übrigen ist fast die ganze Literatur in Folia hæmatologica referiert.

### Abkürzungen:

|                         |  |
|-------------------------|--|
| B. kl. W. . . . .       | Berliner klinische Wochenschrift.          |
| D. A. f. kl. M. . . . . | Deutsches Archiv für klinische Medizin.    |
| D. M. W. . . . .        | Deutsche medizinische Wochenschrift.       |
| M. m. W. . . . .        | Münchener medizinische Wochenschrift.      |
| Sem. méd. . . . .       | La semaine médicale.                       |
| Soc. biol. . . . .      | Comptes rendues de la société de biologie. |
| W. kl. W. . . . .       | Wiener klinische Wochenschrift.            |
| Z. f. kl. M. . . . .    | Zeitschrift für klinische Medizin.         |
| U. f. L. . . . .        | Ugeskrift for Læger.                       |

- Achard u. Foix u. Salin:** Sur le pouvoir hémolytique de l'extrait de rate. Soc. biol. 1912. I. p. 394.
- Achard u. Foix u. Salin:** Action comparée de quelques extraits d'organes sur l'hémolyse. Soc. biol. 1912. I. p. 435.
- Achard u. Morfaux:** L'urobilirurie et la perméabilité rénale. Soc. biol. 1899. p. 50.
- Albrecht:** Frankf. Z. f. Path. 1913 XII.
- Albu u. Hirschfeld:** Beitr. zur Lehre vom hämolytischen Ikterus. Arch. f. Verdauungskrankh. 1917. S. 23.
- Alder:** Viscosimetr. Blutkörperchenvolumenbestimmung. Studien ü. Größe u. Hb.-füllung d. Eryth. Corr.-Blatt für Schweizer Ärzte. 1918. Nr. 42.
- Antonelli:** Effets de la splénectomie sur une forme particulière d'ictère hémolytique acquis. Sem. méd. 1912. p. 547.
- Arkwrigh:** Family group of cases of enlarged liver and spleen with jaundice. Edinburgh med. journal. New series 1903. Bd. 13. p. 52.
- Armand-Délille u. Feuillé:** Un cas d'anémie splénomégale avec fragilité globulaire. Soc. méd. d. hôp. d. Paris. 5. Febr. 1909. Ref. Sem. méd. 1909. p. 83.
- Aschenheim:** Über familiären hämolyt. Ikterus. M. m. W. 1910 S. 1282.
- Banti:** La splénomégalie hémolytique. Sem. méd. 1912. p. 265.
- Banti:** Splénomégalie hémolytique ou hémopoiétique; le rôle de la rate dans l'hémolyse. Sem. méd. 1913. p. 313.
- Barlow u. Shaw:** Inheritance of recurrent attacks of jaundice and of abdominal crises, with hepato-splénomégaly. Clinical society's transactions. 1902. Bd. 35. p. 155.
- Bauer:** Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin 1917 u. 1921.
- Beckmann:** Über Isolysine und Autolysine bei hämolytischem Ikterus. D. A. f. kl. Med. 1918. Bd. 126. H. 3/4.



- Benedi u. Sabrazès:** Ictère hémolytique chronique avec splénomégalie. Gaz. hebdomadaire de médecine et de chirurgie. Bordeaux. 3. Okt. 1909. (Udførligt ref. **Chalier** p. 100).
- Benjamin u. Sluka:** Über eine chronische mit Ikterus einhergehende Erkrankung des Blutes. (Chron. acholur. Ikterus mit und ohne Milztumor). B. kl. W. 1907. S. 1065.
- Bettmann:** Über eine besondere Form des chron. Ikterus. M. m. W. 1900. S. 791.
- de Beurmann u. Bith u. Caïn:** Un cas d'ictère hémolytique syphilitique. Soc. méd. d. hôp. d. Paris. 2 Dec. 1910 (cit. **Pariset u. Huelly**).
- Bing:** Kongenital. heredofamiliär. u. neuromuskulär. Erkrankungen. **Mohr u. Staehelin:** Handbuch der inneren Medizin 1912. V. S. 650.
- Bittorf:** Zur Pathogenese des chron. hämolyt. Ikterus. Verhandl. d. deutschen Kongr. f. inn. Med. 31. Kongr. 1914. S. 619.
- Blum:** Über hämolyt. Ikterus. Unterelsäb. Ärzteverein in Straßburg. 8. Mai 1909. Ref. M. m. W. 1909. S. 1103.
- Bonnevie, Kirstine:** Arvelighetsundersøkelser i Norge. Norsk Mag. f. Lægevidensks. 1915. p. 1177.
- Botazzi:** Recherche ematologique II. La milza come organo emocatatonistico. Sperimentale, 1894. p. 433. (cit. **Hirschfeld**).
- Botzian:** Beitr. z. Bilirubingehalt d. mensch. Serums usw. Mittl. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 32. Bd. Heft 4. 1920.
- Box:** Case of excision of spleen for congenital family cholaemia. Proc. of the royal soc. of. med. Sect. dis. child. 1913. 7. Ref. Fol. hæg. Zentral-Organ 1914. Bd. 15. p. 208. (Desuden cit. **Elliot u. Kanavel**).
- Brinckmann:** Bidrag til Studiet af Miltens Funktion. Norsk Mag. f. Læg. Nr. 10. 1916.
- Brissaud u. Bauer:** Sur la résistance des globules rouges chez le lapin. Soc. biol. 1907. I. p. 1068.
- Brulé:** Les ictères hémolyt. acquis. Thèse d. Paris. 1909.
- Brulé u. le Gendre:** Sur deux cas d'ictère hémolyt. Soc. méd. d. hôp. d. Paris. 22 jan. 1909. Ref. Sem. méd. 1909. p. 47.
- Buntzen:** Om Ernæringens og Blodtabets Indflydelse paa Blodet. Disputats. Kbhvn. 1879.
- Burghard u. Sutherland:** The treatment of splenic anæmia by splenectomy. Lancet. 1910. II. p. 1819.
- Caussade u. Cade:** Une famille d'ictériques: cholémie familiale et ictères hémolytiques Soc. méd. d. hôp. d. Paris. 6 Nov. 1908. Ref. Sem. méd. 1908. p. 550.
- Cesaris-Demel:** Studien über die rothen Blutkörperchen mit den Methoden der Färbung in frischem Zustande. Fol. hæg. 1907. Supplement S. 1.
- Chalier:** Les ictères hémolytiques. Thèse de Lyon. 1909.
- Chalier u. Charlet:** L'état de la résistance globulaire chez l'animal normal et splénectomisé. Journ. d. physiol. et. d. phatol. générale. 1911. p. 728.
- Chanel:** Sur la résistance des hématies. Thèse de Lyon 1880.
- Chauffard:** Les ictères hémolytiques. Sem. méd. 1908. p. 49.
- Chauffard:** Cholelithiase pigmentaire dans un cas d'ictère congénital hémolytique. Analyse chimique des calculs. Sem. méd. 1912. p. 346.
- Chauffard u. Fiessinger:** Ictère congénital hémolytique avec lésions globulaires. Soc. méd. d. hôp. d. Paris. 8 Nov. 1907. Ref. Sem. méd. 1907 p. 551.
- Chauffard u. Fiessinger:** Recherches expérimentales sur les rapports entre l'hémolyse et les hématies granuleuses. Soc. méd. d. hôp. d. Paris. 29 Nov. 1907. Ref. Sem. méd. 1908. p. 587.
- Chauffard u. Rendu:** Le résistance globulaire normale chez l'adulte. Presse méd. 1907. p. 345.
- Chauffard u. Troisier:** Deux cas d'ictères hémolytiques. Soc. méd. d. hôp. d. Paris. 30 Okt. 1908. Ref. Sem. méd. 1908. p. 539.
- Chauffard u. Troisier:** Des rapports de certaines anémies splénomégaliques avec ictère hémolytique congénital. Soc. méd. d. hôp. d. Paris. 9 Febr. 1909. Ref. Sem. méd. 1909. p. 95.

- Christensen, Erik:** Et Tilfælde af kron. hæmolyt. Ikterus behandlet med Splenektomi. Jydske med. Selsk. 19. Mai 1916. Ref. U. f. L. Nov. 1916. p. 2158.
- Claus u. Kalberlah:** Über chron. Ikterus. B. kl. W. 1916. S. 1471.
- Cohnreich:** Klinische Bestimmungen der Erythrocytenresistenz, besonders im Dienst der Krebsdiagnose. Fol. hæm. Arch. 1913. Bd. 16. S. 307.
- Daumann u. Pappenheim:** Über die nosologische Stellung und Pathogenese des hæmolytischen Ikterus, seine Beziehungen zu sonstigen Ikterusformen und den toxanämischen Bluterkrankungen. Fol. hæm. 1914. Bd. 18. S. 241.
- Dawson:** Proc. of the royal society of med. Clin. sect. 1914—1915 Bd. 7. p. 101 (cit. **Elliot u. Kanavel**).
- v. Decastello:** I. Splenektomie bei pernicioser Anämie. II. Splenomegalie und Ikterus. K. k. Gesellschaft d. Ärzte z. Wien. Ref. W. kl. W. 1913. S. 951.
- v. Decastello:** Über den Einfluß der Milzexstirpation auf die perniciöse Anämie. D. m. W. 1914. S. 639 u. 692.
- Dominici:** Sulle modificazioni dell'isotonia del sangue in segnito alla eztirpazione delle milza. Gaz. degli osped. e dell clin. 1895 (cit. **Hirschfeld**).
- Duncan:** Sitzungsbericht d. Wiener Akad. d. Wissenschaft. 11 April 1867 (cit. **Hamburger**).
- Ellermann:** Om Anvendelse af Systemet „adskilte Pipetter og Blandingsglas“ til almindelig kliniske Blodtælling. U. f. L. 1912. p. 957.
- Elliot u. Kanavel:** Splenectomy for hemolytic icterus. Surgery, gynecologi and obstetrics. 1915. Bd. 21. S. 21.
- Eppinger:** Beitr. z. normal. u. pathol. Histologie d. menschlichen Gallenkapillären mit besond. Berücksichtigung d. Pathogenese d. Ikterus. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1902. Bd. 31. S. 230.
- Eppinger:** Weitere Beitr. z. Pathogenes. d. Ikterus. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1903. Bd. 33. S. 125.
- Eppinger:** Zur Pathologie der Milzfunktion I-II. B. kl. W. 1913. S. 1509, 1572 u. 2409.
- Eppinger:** Zwei Brüder mit familiärem Ikterus. Wiener Gesellschaft f. inn. Med. 11. Dez. 1913. Ref. Fol. hæm. Zentral-Organ. 1914. Bd. 16. S. 138.
- Eppinger u. Charnas:** Was lehren uns quantitative Urobilinbestimmungen im Stuhl? Z. f. kl. M. 1913. Bd. 78. S. 387.
- Eppinger u. Ranzi:** Über Splenektomie bei Bluterkrankungen. Mittl. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1914. Bd. 27. S. 796.
- Eppinger:** Die hepat.n-lienalen Erkrankungen. Berlin 1920.
- Faber:** Den chron. hæmolyt. Ikterus. Hosp. tid. 1915. S. 581.
- Faber u. Meulengracht:** Nogle Bemærkninger om Resistensnedsættelsen ved den chron. hæmolyt. Ikterus. Hosp. tid. 1917. p. 1069.
- Finlayson:** Glasgow hospital reports. 1899. p. 39 (cit. **Barlow u. Shaw**).
- Fiori:** Un caso di splenomegalia emolitica trattata colla splenectomia. Sperimen-tale 1913. p. 189. (cit. **Elliot u. Kanavel**).
- Fischer, Martin:** Das Ödem. Dresden 1913.
- Foix u. Salin:** L'extrait splénique a-t-il un pouvoir hémolysant? Soc. biol. 1911. II. p. 562.
- Friedemann:** Über die hämotoxischen Stoffe der Organe Arch. f. Hygiene. 1909. Bd. 69. S. 106.
- Gaishöck:** Beiträge zur Klinik hæmolyt. Anämien mit herabgesetzter osmot. Erythrocytenresistenz. D. A. f. kl. Med. 1913. Bd. 110. S. 191.
- Gandy u. Brulé:** Ictère hémolytique congénital. Autopsie. Soc. méd. d. hôp. d. Paris. 30 Juli 1909. Ref. Sem. méd. 1909. p. 371.
- Gaucher u. Giroux:** L'ictère hémolytique de la syphilis secondaire. Annales d. mal. vénérien. Juli 1909 und April 1910 (cit. **Parisot u. Huelly**).
- Gellé:** Contribution à l'étude de l'ictère hémolytique dans la syphilis secondaire. Soc. méd. d. hôp. d. Paris. 1 Dec. 1911 (cit. **Parisot u. Huelly**).

- Gerdas:** Et Tilfælde af den kroniske familiære Anæmie med Ikterus. U. f. L. 1916. p. 1251.
- Gilbert u. Chabrol:** Contribution à l'étude des modifications du sang dans l'intoxication par toluylendiamine. Soc. biol. 1910. I. p. 836.
- Gilbert u. Chabrol:** Hémolyse splénique dans l'intoxication par la toluylendiamine. Soc. biol. 1911. I. p. 416.
- Gilbert u. Chabrol:** Pathogénie des ictères par hyperhémolyse. Soc. biol. 1911. II. p. 162.
- Gilbert u. Chabrol u. Bénard:** Sur le pouvoir autohémolysant de l'extrait splénique. Soc. biol. 1911. II. p. 593.
- Gilbert u. Chabrol u. Bénard:** A propos de la recherche des hémolysines spléniques. Soc. biol. 1912. I. p. 161.
- Gilbert u. Chabrol u. Bénard:** Sur le pouvoir autohémolytique de l'extrait de rate. Soc. biol. 1912. I. p. 432.
- Gilbert u. Chabrol u. Bénard:** A propos des auto-hémolysines spléniques. Soc. biol. 1912. I. p. 770.
- Gilbert u. Chabrol u. Bénard:** La splénectomie dans les ictères chroniques splénomégaliqes. Presse méd. 1914. p. 21.
- Gilbert u. Castaigne u. Lereboullet:** Un cas d'ictère familial. Soc. méd. d. hôp. d. Paris. 27 Juli 1900. Ref. Sem. méd. 1900. p. 281.
- Gilbert u. Herscher u. Posternak:** Sur un procédé de dosage de la bilirubine dans le serum sanguin. Soc. biol. 1903. p. 1587.
- Gilbert u. Lereboullet:** Ictères chroniques simples et angiocholites chroniques anictériques. Soc. méd. d. hôp. d. Paris. 3 April 1903. Ref. Sem. méd. 1903. p. 112.
- Gilbert u. Lereboullet u. Herscher:** Les trois cholémies congénitales. Soc. méd. d. hôp. d. Paris. 15 Nov. 1907. Ref. Sem. méd. 1907. p. 563.
- Goldschmidt u. Pearce:** Journ. of exp. Med. 1915. XXII.
- Goldschmidt u. Pepper u. Pearce:** Metabolism studies before and after splenectomy in congenital hemolytic icterus. The arch. of int. med. 1915. Bd. 16. p. 437.
- Goldschmidt u. Strisover:** Experimentelle Beiträge zur Milzfunktion. Berichte ü. d. Verhandl. d. Gesellsch. f. Chir. 43 Kongr. Berlin 1914. Ref. Zentralbl. f. Chir. 1914. Nr. 32. Beilage S. 91.
- Gilbert, Quinter:** The occurrence of nuclear changes in the red blood cells following splenectomy. The arch. of int. med. 1917. Bd. 19. p. 140.
- Graf:** Zur chirurg. Therapie des hämolyt. Ikterus. Deut. Zeitschr. f. Chir. 1911. Bd. 130. Hft. 5 u. 6.
- Gram, Chr.:** Undersøgelser over de røde Blodlegemers Størrelse hos Mennesket. Disputats. Kbhvn. 1883.
- Gram, H. C.:** Om Mikrocytosen ved den hamolytiske Ikterus. Hosp. Tid. Nr. 19. 1921.
- Grawitz:** Klinische Pathologie des Blutes. Leipzig 1911.
- Guizetti:** Hämolytischer, congenitaler Ikterus. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1912. Bd. 52. S. 15.
- Götzky u. Isaac:** Zur Kenntnis der familiär. hämolyt. Anämien und über die Bedeutung d. konstitut. Momentes in ihrer Pathogenese. Fol. hæm. Arch. 1914. Bd. 17. S. 128.
- Hamburger:** Über den Einfluß chemischer Verbindungen auf Blutkörperchen im Zusammenhang mit ihrem Moleculargewicht. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1886. S. 476.
- Hamburger:** Über die durch Salz- und Rohrzuckerlösungen bewirkte Veränderungen der Blutkörperchen. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1887. S. 31.
- Hamburger:** Osmotischer Druck und Ionenlehre. I. Wiesbaden 1902.
- Hammersten:** Lehrbuch d. physiol. Chemie. Wiesbaden 1914.
- Handrick:** Über die Beeinflussung der Resistenz der Blutkörperchen durch hämotoxische Substanzen. D. f. kl. M. 1912. Bd. 107. S. 392.
- Hanssen, Olav:** Bidrag til den hereditære, hæmolytiske Ikterus Kasuistik. Nord. Tidsskr. f. Therapi. 1913. p. 79.



- Harmens:** A case of adioluric jaundice. *Lancet*. 1915. I. p. 749.
- Hasselbalch u. Hegerdahl:** Om nogle fysiske Aarsager til Variationer i Mængden af Blodlegemer. Oversigt over det kgl. danske Videnskab. Selsk. Forhandlinger. 1907. Nr. 5 p. 219.
- Haus:** Hämolytisk Ikterus. *Norsk Mag. f. Lægevidensk.* 1910. p. 277.
- Hawkins u. Dudgeon:** Congenital family cholemia. *Quart. journ. of. med* 1908—1909. II. p. 165 (cit. **Isaac**).
- Hayem:** Sur une variété particulière d'ictère chronique, ictère infectieux chronique splénomégalique. *Presse méd.* 1898. p. 121.
- Heiberg:** Kan den exponentielle Fejllovs Kriterium anvendes ved Bestemmelsen af de røde Blodlegemers Gennemsnitsdiameter? *U. f. L.* 1899. p. 673.
- Heinz:** Handbuch der exper. Pathol. u. Pharmakol. I. Bd. 1. Jan 1914.
- Hellström:** Om operativ Behandling af hämolytisk Ikterus. *Forhandl. v. nord. kirurg. Forenings 11. Møde i Göteborg.* 1916. p. 285.
- Helly:** Die hämatopoietischen Organe usw. **Nothnagels spec. Pathol. u. Ther.** Wien. 1906. III.
- Hertz:** Beziehungen d. vitalfärbbaren Granularsubstanz d. roten Blutkörperchen zu der sogen. basophilen Punktierung derselben. *Fol. hæm. Arch.* 1910. Bd. 9. p. 293.
- Hertz u. Sterling:** Der hämolytische Ikterus. *Gazet. Lekarska. Warschau* 1912. Ref. *Fol. hæm. Zentral Organ* 1913. Bd. 10. S. 305. (Desuden cit. **Pappenheim**).
- Heuberger u. Stepp:** Über die Saponinresistenz der roten Blutkörperchen d. Menschen b. verschiedenen Krankheiten. *D. A. f. kl. M.* 1912. Bd. 107.
- Hijmanns v. d. Bergh:** Der Gallenfarbstoff im Blute. Leipzig 1918.
- Hirschfeld:** Die Splenomegalien. Spezielle Pathologie u. Therapie in Krankheiten. **Kraus u. Brugsch** Berlin 1915. VIII. S. 149.
- Hirschfeld u. Weinert:** Klinische u. experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Milz auf die erythroplastische Fähigkeit des Knochenmarkes. *B. kl. W.* 1914. S. 22.
- Hoover u. Blankenhorn:** Dissociated jaundice. *The arch. of int. med.* 1916. Bd. 18. p. 289.
- Hopkins:** Two instances of chronic family jaundice. *The amer. journ. of the med. sciences. New series* Bd. 146. 1913. p. 726.
- Huber:** Über die Blutveränderungen bei hämolyt. Ikterus. *B. kl. W.* 1913. S. 681.
- Huber:** Über den Einfluß der Milzexstirpation bei perniciosöser Anämie. *B. kl. W.* 1913. S. 1279.
- Hutchison u. Panton:** A contribution to the study of congenital family choleamia. *Quart. journ. of med.* 1908—1909. II. p. 432.
- Isaac:** Über die „Resistenz“ der roten Blutkörperchen und die Bedeutung von Resistenzverschiebungen als Grundlage klinischer Bilder. *Schmidts Jahrbücher d. Med.* 1911. Bd. 310. S. 113.
- Israel-Rosenthal:** Diskussionsbemærkninger. *Dansk Selsk. f. int. Med.* 26. Jan. 1917. Ref. *U. f. L.* 1917. p. 890.
- Itami u. Pratt:** Über Veränderungen der Resistenz und Stromata der rothen Blutkörperchen bei experimentellen Anämien. *Biochem. Zeitschr.* 1909. Bd. 18. S. 302.
- Jacobsthal u. Römer:** Über Befunde bei hämolyt. Ikterus. *Ärztlicher Verein zu Hamburg.* 9 Dec. 1913 Ref. *M. m. W.* 1913. p. 2860.
- Jakuszewsky:** Zur Frage über die klinische Beständigkeit der rothen Blutkörperchen bei verschiedenen Krankheiten. *Russ. med. Wochenschr.* 1904. S. 345. Ref. *Fol. hæm.* 1905. p. 21.
- Janowsky:** *Klin. Wochenschr. St. Petersburg.* Mitth. a. d. kaiserlich. militär-med. Akad. 1887. 1888. 1889 (cit. **Cohnreich**).
- Joannovics u. Pick:** Beitr. z. Kenntnis d. Toluylendiaminvergiftung. *Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther.* 1909—1910. Bd. 7. S. 185.
- Johannsen:** Elemente der exakten Erblchkeitslehre. Jena 1909.
- Johannsen:** Arvelighed i experimentel og historisk Belysning. Kbhvn. 1918.

- Jona:** Il policlinico. Rome 1916. Sez. med. XXIII. 17. Ref. The british med. journal. 1916. I. p. 495. (Haemolytic, splenomegalic jaundice cured by the X-rays).
- Jørgensen, Gustav:** Undersøgelser over Svingninger i Leukocyttallet efter Stilingsforandringer. Hosp. tid. 1917. p. 1117 og 1141.
- Kahn:** Über hämolytischen Icterus. Sitzung d. med. Gesellsch. zu Kiel. 16. Jan. 1913. Ref. Fol. hæg. Zentral-Organ. 1913. Bd. 14. S. 303.
- Kahn:** Über hämolytischen Icterus und seine Beeinflussung durch Splenektomie. Verh. d. deut. Kongr. f. inn. Med. 30. Kongr. 1913. S. 326.
- Karsner u. Pearce:** The relation of the spleen to blood destruction and regeneration. The journ. of exper. med. 1912. Bd. 16. p. 769.
- Kindberg u. Caïn:** Recherches sur le pouvoir hémolytique de la rate humaine. Soc. biol. 1912. I. p. 860.
- Kohan:** Über die Milzexstirpation bei perniziöser Anämie. Fol. hæg. Arch. 1915. Bd. 19. S. 63.
- Korschun u. Morgenroth:** Über die hämolyt. Eigenschaften von Organextrakten. B. kl. W. 1902. S. 870.
- v. Krannhals:** Über congen. Icterus mit chron. Milztumor. D. A. f. kl. M. 1904. Bd. 81. S. 596.
- Lang:** Über die Resistenz der roten Blutkörperchen gegen hypotonische NaCl-Lösungen bei Magenkrebs. Z. f. kl. M. 1902. Bd. 47. S. 153.
- Lichtwitz:** Über chron. acholur. Icterus mit chron. Splenomegalie. D. A. f. kl. M. 1912. Bd. 106. S. 545.
- v. Liebermann u. Fillinger:** Über die Resistenz der Erythrocyten bei gesunden u. kranken Menschen nebst einer einfachen Methode zu ihrer Bestimmung. D. m. W. 1912. S. 462.
- v. Limbeck:** Prager med. Wochenschr. 1890 Nr. 28 u. 29. (cit. **Hamburger**).
- v. Limbeck:** Über die durch Gallenstauung bewirkte Veränderung des Blutes. Zentralbl. f. inn. Med. 1896. S. 833.
- Lindbom:** Bidrag til Kännedomen om s. k. hæmolytisk Icterus. Hygiea, 1914. Bd. 76. p. 385.
- Lindbom:** Om Vitalfärgning af röda Blodkroppar. Nord. med. Arch. Afd. II. 1914. Bd. 47. Nr. 25. p. 1.
- Lommel:** Über die sogen. „Bantische Krankheit“ u. d. hämolyt. Icterus. D. A. f. kl. M. 1913. Bd. 109. S. 174.
- Lortat-Jacob u. Sabaréanu:** Deux observations d'ictère chronique familial avec splénomégalie. Révue de médecine. 1904. p. 810.
- Luzzatto u. Ravenna:** Über die Zahl der vitalfärbbaren roten Blutkörperchen unter normalen Verhältnissen und bei anämischen Zuständen. Fol. hæg. Arch. 1912. Bd. 13. S. 102.
- Lüdke:** Klinische und experimentelle Untersuchungen über den hämolyt. Icterus. Verhandl. d. deut. Kongr. f. inn. Med. 31. Kongr. 1914. S. 623.
- Malassez:** Les premières recherches sur la résistance des globules rouges du sang. Soc. biol. 1895. p. 2.
- Marcussen u. Svend Hansen:** Om Paavinsning af Urobilin i Urin (Foreløbig Meddelelse). U. f. L. 1908 p. 16.
- Massaglia u. Tarabini:** Contribu alla patogenese dell' ittero da emolitico. Gaz. degli osped. e dell. clin. 1908. p. 1655. Ref. Fol. hæg. Zentral-Organ 1910. Bd. 9. p. 238. (Desuden cit. **Chalier** samt **Götzky u. Isaac**).
- Mayo, W. J.:** The spleen, its association with the liver and its relation to certain conditions of the blood. The journ. of the amer. med. assoc. 1916. Bd. 66. p. 716.
- Mc. Kelvy u. Rosenbloom:** Metabolism studies over a case of congenital hemolytic jaundice with splenomegaly. The arch. of int. med. 1915. Bd. 15. p. 227.
- Mc. Phedran u. Orr:** Canada med. journ. assoc. 1913. III. 1914. (cit. **Mc. Kelvy u. Rosenbloom**).

- Meulengracht:** Nogle Bemærkninger om den kroniske, hæmolyt. Ikterus med Demonstration af nogle opererede Tilfælde. Dansk Selsk. f. int. Med. 26. Jan. 1917. Ref. U. f. L. 1917. p. 883.
- Meyer, Kurt:** Über den Mechanismus der Saponinhämolyse. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. (Hofmeisters Beitr.). 1908. Bd. 11. S. 357.
- Micheli:** Splénomégalie avec ictère chronique acholurique. Autopsie. Ref. Fol. hæg. Zentral-Organ. 1911. Bd. 10. p. 192.
- Micheli:** Note histologique sur un caso di splenomegalia con ittero acholurica cronico acquisito. Giornale R. Accad. med. Torino. Bd. 68. Ref. Fol. hæg. Zentral-Organ. 1911. Bd. 10. p. 193.
- Micheli:** Unmittelbarer Effekt der Splenektomie bei einem Fall von erworben. hæmolyt. splenomegalischen Ikterus. Typus **Hayem-Widal**. (Splenohæmolytischer Ikterus. W. kl. W. 1911. S. 1269.
- Minkowski:** Über eine hereditäre unter dem Bilde eines chron. Ikterus mit Urobilinurie, Splenomegalie u. Nierensiderosis verlaufende Affection. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden. 1900. S. 316.
- Minkowski u. Stern:** Über normale Bildungsstelle d. Gallenfarbstoffe. Diss. Königsberg. 1885.
- Minkowski u. Naunyn:** Über den Ikterus durch Polycholic. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 1886. Bd. 21. S. 1.
- Mosse:** Familiärer hæmolytischer Ikterus. B. kl. W. 1912. S. 1795.
- Mosse:** Zur Frage des hæmolyt. Ikterus. B. kl. W. 1913. S. 684.
- Mosse:** Zur Lehre von den Krankheiten mit gesteigerter Hämolyse, a) Pigmentcirrhose, b) Milzexstirpation bei pernicioser hæmolyt. Anämie. B. kl. W. 1913. S. 2088.
- Mosso:** Arch. Ital. de Biol. 1887. Bd. 8. p. 257 (cit **Hamburger**).
- Musser:** An experimental study of changes in the blood following splenectomy. The arch. of int. med. 1912. Bd. 9. p. 592.
- Musser u. Krumbhaar:** The blood picture in various periods after splenectomy. Journ. of exper. med. 1913. Bd. 18. p. 487.
- Murchison:** Diseases of the liver. 1885 (cit. **Tileston u. Griffin** samt **Lortat-Jacob u. Sabarèau**).
- Möller:** Über chron. acholur. Ikterus mit Splenomegalie. B. kl. W. 1908. S. 1639.
- Naegeli:** Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig 1912 u. 1919.
- Naegeli:** Über Frühstadien der perniciosen Anämie und über die Pathogenese der Krankheit. D. A. f. kl. M. 1917. Bd. 124. S. 221.
- Netousek:** Beitr. zum Studium d. exper. Toluylendiaminvergiftung. Fol. hæg. Arch. 1914. Bd. 18. S. 539.
- Nobel:** Demonstration eines Knaben mit hæmolyt. Ikterus. K. k. Gesellsch. der Ärzte zu Wien, 8. Mai 1914. Ref. M. m. W. 1914. S. 1203.
- Noguchi:** B. kl. W. 1912.
- Oettinger u. Bouvoisin u. Fissinger:** Sur un cas d'ictère hémolytique acquis suivi d'autopsie. Soc. méd. d. hôp. d. Paris. 9. Okt. 1908. Ref. Sem. méd. 1908. p. 534. (Udførligt ref. hos **Guizetti**).
- Oulmont u. Boidin:** Ictère hémolytique acquis avec hypercholestérinémie. Presse méd. 1912. p. 525.
- Pappenheim:** Vitalfärbung der Erythrozyten. Fol. hæg. 1907. Suppl. S. 46.
- Parisot u. Huelly:** Le traitement des ictères hémolytiques. Sem. méd. 1913. p. 85.
- Parisot u. Huelly:** Ictère hémolytique par fragilité globulaire et hémolysinémie, effet du traitement par la cholestérine. Soc. méd. d. hôp. d. Paris. 15. Nov. Ref. Sem. med. 1912. p. 574.
- Parkes-Weber:** Acquired chronic acholuric jaundice with a blood picture at one time resembling that of pernicious anemia. The amer. journ. of the med. sciences 1909. New series. Bd. 138. p. 24.



- Parkes-Weber u. Dorner:** Vier Fälle von kongenitalem acholurischem (sogen. hämolyt.) Ikterus in einer Familie. *Fol. hæm. Arch.* 1910. Bd. 9. S. 518. *Lancet* 1910. I. p. 227.
- Pearce u. Pepper:** *Journ. of. exp. med.* 1914. XX.
- Pel:** Über familiär. hämolyt. Ikterus nebst einigen Bemerkungen über das Vorkommen von Gallenfarbstoffen im Blut u. im Harn. *D. A. f. kl. M.* 1912. Bd. 1906. S. 239.
- Pel:** Über die Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen bei entmilzten Hunden. *D. A. f. kl. M.* 1912. Bd. 106. S. 592.
- Pendl:** Splenomegalie mit Ikterus und Anämie durch Milzexstirpation gebessert. *B. kl. W.* 1914. S. 178.
- Pfühl:** Über die Natur der Substantia granulo-filamentosa der Erythrozyten und ihre Beziehungen zur Polychromasie. *Z. f. kl. M.* 1913. Bd. 78. S. 102.
- Pick, Alois:** Über hereditären Ikterus. *W. kl. W.* 1903. S. 493.
- Plate:** Vererbungslehre. Leipzig. 1913.
- Plehn:** Familiäre Milz- und Lebervergrößerung mit Anämie und gutartigem Verlauf. *D. m. W.* 1909. S. 1749.
- Pollitzer:** Typen der Regeneration und Degeneration des Blutes bei Anämien. *Z. f. kl. M.* 1912. Bd. 75. S. 367.
- Pollitzer:** Demonstr. eines Falles von hämolyt. Splenomegalie. Splenectomie. *K. k. Gesellsch. d. Ärzte zu Wien.* 30. Mai 1913. *Ref. W. kl. W.* 1913. S. 952.
- Pollack:** Über chron. acholur. Ikterus. *W. kl. W.* 1908. S. 1498.
- Port (u. Sandaya):** Die Bedeutung der Milz als hämatopatisches Organ. Zugleich ein Beitr. zum normalen Blutbild des Kaninchens. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.* 1913. Bd. 73. S. 251.
- Port:** Neuere Forschungen und therapeutische Bestrebungen auf dem Gebiete der Blutkrankheiten. Beihefte z. med. Klinik. Heft 2, 1914. S. 34.
- Poynton:** Congenital family cholaemia or recurrent familial jaundice. *Lancet* 1910. I. p. 153.
- Ribierre:** L'hémolyse et la mesure de la résistance globulaire. Thèse de Paris. 1903.
- Robertson:** Urobilin in the stool-an index to blood destruction, *The arch. of int. med.* 1915. Bd. 15. p. 1072.
- Rosenthal:** Die sogen. Pachydermie der Erythrozyten bei Phenylhydrazinanämie. *Fol. hæm. Arch.* 1910. Bd. 10. S. 253.
- Rosenthal:** *B. kl. W.* 1919. Nr. 40.
- Rosenthal:** Untersuch. d. Chem. d. Blut. bei häm. Ikterus m. besond. Berücksichtigung d. Lipoide. *D. A. f. kl. M. B.* 132. Hft. 3/4. 1920.
- Rosenfeld:** Über familiären Ikterus. *D. m. W.* 1909. S. 616.
- Roth:** Der angeborene hämolytische Ikterus. *Correspondenzbl. f. Schweizer Ärzte.* 1913. S. 689.
- Roth:** Über die hämolytische Anämie. Diss. Zürich 1912 u. *D. A. f. kl. M.* 1912. Bd. 106. S. 137.
- Roth:** Über merkwürdige Erythrocyteneinschlüsse bei einem Fall von Milzexstirpation. *Z. f. kl. M.* 1912. Bd. 76. S. 23.
- Rovsing:** *Underlivskirurgien.* II. Kbhvn. 1915.
- Rovsing:** Om Miltexstirpation ved Polyglobuli, Morbus Banti og Ikterus hæmolyticus. *Hosp. tid.* 1917. p. 149 og 173.
- Rystedt:** Beobachtungen über vier mit Erfolg operierte Fälle von Splenomegalie. *Nord. med. Arch. Afd. II.* 1915. Bd. 48. Nr. 10. S. 1.
- Sabrazès:** Hématies à granulations basophiles. *Soc. biol.* 1907. I. p. 711.
- Sacquepée:** L'ictère hémolytique d'origine paludéenne. *Soc. méd. d. hôp. d. Paris.* 23. Okt. 1908. *Ref. Sem. méd.* 1908. p. 527.
- Sandaya:** Untersuchungen über die Resistenz menschlicher Erythrocyten bei verschiedenen Krankheiten. Diss. Göttingen 1912.
- Scheel, Olav:** Galdereaktion i Blodserum og dens kliniske Betydning. *Norsk Mag. f. Lægevidenskab.* 1911. p. 173.

- Schlecht:** Über familiären hämolyt. Ikterus. Sitzung d. Kieler med. Gesellsch. 16. Jan. 1913. Ref. Fol. hæm. Zentral-Organ 1913. Bd. 14. S. 304.
- Schlesinger:** Zum klinischen Nachweis des Urobilin. D. m. W. 1903. S. 561.
- Schultze u. Charlton:** Bemerkungen zur Erythrocytenresistenzbestimmung gegenüber anisotonischen Kochsalzlösungen. M. m. W. 1916. S. 631.
- Schybergson:** Om Ikterus hæmolyticus. Finska Läkaresällskapetets Handlingar 1917. Bd. 59. p. 353.
- Segerstrale, Eva:** Om kronisk, hereditær eller familiær Ikterus i Anslutning till ett undersøkt Fall af denna Sjukdom. Finska Läkaresällskapetets Handlingar 1917. Bd. 59. p. 330.
- Senator:** Discussionsbemerkung. Verhand. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1900. S. 320.
- Sisto:** Pathologisch-anatomische Untersuchungen an drei Fällen von hämolyt. Ikterus. La clin. med. italian. 1917. Nr. 7. Ref. Fol. hæm. Zentral-Organ 1916. Bd. 17. S. 156.
- Stadelmann:** Der Ikterus. Stuttgart 1890.
- v. Steiskal, Ritter:** Über hämolyt. Ikterus und über das Auftreten hämolyt. Vorgänge bei diesem und bei perniciöser Anämie. W. kl. W. 1909. S. 66.
- Strasser u. Neumann:** Über die „Resistenz“ der roten Blutkörperchen und die Wirkung von Eisen und Arsen. Med. Klinik 1909. S. 1262.
- Strauß:** Über erworbene Formen des chron. acholur. Ikterus mit Splenomegalie. B. kl. W. 1906. S. 1590.
- Strauß:** Über erworbene Formen des chron. acholur. Ikterus mit Splenomegalie. B. kl. W. 1908. S. 1643.
- Strauß:** Über Resistenz der roten Blutkörperchen beim Ikterus. Diss. Göttingen 1908.
- Strauß:** Beitr. zur Klinik der Hämatologie. B. kl. W. 1913. S. 1468.
- Sunde:** Galdereaktion i Serum til klinisk Bruk. Norsk Mag. f. Lægevidensk. 1911. p. 945.
- Thomsen, Oluf:** Kronisk hereditær hämolytisk Ikterus. Hosp. tid. Nr. 43. 1918.
- Tileston u. Griffin:** Chronic family jaundice. The amer. journ. of the med. sciences. New Series 1910. Bd. 39. p. 847.
- Tixier u. Troisier:** La forme ictérique de leucémie myeloïde. Contribution a l'étude des ictères hémolytiques. Gaz. d. hôp. 1. Febr. 1912.
- Tixier:** Réaction de la moëlle dans un cas de l'ictère hémolytique. Soc. biol. 64. 1908. 108.
- Troisier u. Richet fils:** La fragilité globulaire au cours de l'intoxication par le venin de cobra. Soc. biol. 1911. I. p. 318.
- Upcott:** Brit. journal of surgery. 1915. p. 673 (cit. **Elliot u. Kanavel**).
- Vaquez u. Aubertin:** Sur l'anatomie pathol. de l'ictère hémolytique. Arch. de mal d. cœur d. vaisseaux et d. sang. 1908. p. 609. (Udførligt ref. hos **Guizetti**).
- Vaquez u. Giroux:** Ictère chronique acholurique avec splénomégalie; ses relations avec l'anémie hémolytique. Soc. méd. d. hôp. d. Paris. 8 Nov. 1907. Ref. Sem. méd. 1907. p. 551.
- Vaquez u. Ribierre:** De la résistance du sang au cours de l'ictère. Soc. biol. 1902. p. 1074.
- Virchow:** Die patholog. Pigmente. **Virchow u. Reinhardt** Arch. 1847. Bd. I. S. 431.
- Vogt, R.:** Arvesygdomme i Lys av Mendelismen. Norsk Mag. f. Lægevidensk. 1911. p. 859.
- Weidenreich:** Das Gefäßsystem der menschlichen Milz. Arch. d. mikr. Anat. 1901. Bd. 58. S. 247.
- Wertheimer u. Lepage:** Sur la résorption et l'élimination de la bilirubine. Arch. de physiol. normale et pathol. Ser. 5. Tom. 10. 1898. p. 334.

- Whipple u. Hooper:** Hematogenous and obstructive icterus. Experimental studies by means of an **Eck** fistula. The Journ. of exper. med. 1913. Bd. 17. p. 593.
- Widal:** Pluralité d'origine des ictères hémolytiques. Soc. méd. d. hôp. d. Paris. 29 Nov. 1907. Ref. Sem. méd. 1907. p. 586.
- Widal u. Abrami u. Brulé:** Différenciation de plusieurs types d'ictères hémolytique par le procédé des hématies déplasmatisées. Presse méd. 1907. p. 641.
- Widal u. Abrami u. Brulé:** Les ictères d'origine hémolytique. Arch. du mal d. cœur, d. vaisseaux et d. sang. 1908. p. 193. (cit. **Brulé** samt **Chalier**).
- Widal u. Abrami u. Brulé:** Autoagglutination des hématies dans l'ictère hémolytique acquis. Soc. biol. 1908. I. p. 655.
- Widal u. Abrami u. Brulé:** Les ictères hémolytiques acquis. Congr. français d. Lyon. 1911. Deuxième Session. Rapports p. 232.
- Widal u. Abrami u. Brulé:** A propos du rôle hémolytique de la rate normale. Soc. biol. 1912. I. p. 694.
- Widal u. Abrami u. Brulé:** Le rôle de la rate dans l'ictère par toluyldiamine. Soc. biol. 1912. I. p. 732.
- Widal u. Philibert:** La fragilité globulaire chez certains ictériques congénitaux. Gaz. d. hôp. 1907. p. 1275.
- Widal u. Ravaut:** Ictère chronique acholurique congénital chez un homme de 29 ans. Soc. méd. d. hôp. d. Paris. 21 Nov. 1902. Ref. Sem. méd. 1902. p. 292. (Udførligt ref. hos. **Chalier**).
- Wilbur u. Addis:** Urobilin: its clinical significance The Arch. of. int. med. 1914. Bd. 13. p. 235.
- Wilson:** Some cases showing hereditary enlargement of the spleen. Clinical society's transactions. 1890. Bd. 23. p. 162.
- Wilson u. Stanley:** A sequel to some cases showing hereditary enlargement of the spleen. Clinical society's transactions 1893. Bd. 26. p. 163.







HC 2CCW 1

18.K.8.  
Der chronische hereditäre hamol1922  
Countway Library BET5403  
3 2044 046 007 340



18.K.8.  
Der chronische hereditäre hamol1922  
Countway Library BET5403



3 2044 046 007 340